

° SÉRIE

1935 - 1936

N° D'ORDRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA

FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE PHARMACIEN SUPÉRIEUR

(Section des Sciences physico-chimiques)

PAR

Maurice LEULIER

Docteur en Pharmacie
Chargé de Cours à l'École de
Médecine et de Pharmacie de Reims

ÉTUDE SUR LES CAMPHOCARBONATES D'ALCALOÏDES USUELS DIVERS

Soutenue le 25 Mars 1936 devant la Commission d'Examen

MM. PASTUREAU	<i>Président.</i>
DOURIS	} <i>Juges.</i>
MEUNIER	

REIMS

IMPRIMERIE DU NORD-EST

1936

8 SÉRIE

1935 - 1936

N° D'ORDRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA

FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE PHARMACIEN SUPÉRIEUR

(Section des Sciences physico-chimiques)

PAR

Maurice LEULIER

Docteur en Pharmacie

Chargé de Cours à l'École de

Médecine et de Pharmacie de Reims

ÉTUDE SUR LES CAMPHOCARBONATES D'ALCALOÏDES USUELS DIVERS

Soutenue le 25 Mars 1936 devant la Commission d'Examen

MM. PASTUREAU	<i>Président.</i>
DOURIS	} <i>Juges.</i>
MEUNIER	

REIMS

IMPRIMERIE DU NORD-EST

1936

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyens honoraires :

MM. BRUNTZ, O *, $\bar{\bar{I}}$, I $\bar{\bar{I}}$, O $\bar{\bar{I}}$, $\bar{\bar{I}}$, $\bar{\bar{I}}$, Recteur de l'Université de Nancy.
SEYOT, *, $\bar{\bar{I}}$, I $\bar{\bar{I}}$, $\bar{\bar{I}}$, $\bar{\bar{I}}$, Professeur d'Histoire naturelle.

Professeurs honoraires :

MM. GRELOT, *, I $\bar{\bar{I}}$, $\bar{\bar{I}}$.
BRUNTZ, O *, $\bar{\bar{I}}$, I $\bar{\bar{I}}$, O $\bar{\bar{I}}$, $\bar{\bar{I}}$, $\bar{\bar{I}}$

Doyen :

PASTUREAU, O *, I $\bar{\bar{I}}$, $\bar{\bar{I}}$

Assesseur :

LASSEUR, *, I $\bar{\bar{I}}$, $\bar{\bar{I}}$

Professeurs :

MM.
DOURIS, * I $\bar{\bar{I}}$, $\bar{\bar{I}}$, $\bar{\bar{I}}$, $\bar{\bar{I}}$ Toxicologie.
PASTUREAU, O *, I $\bar{\bar{I}}$, $\bar{\bar{I}}$ Pharmacie chimique.
SEYOT, *, $\bar{\bar{I}}$, I $\bar{\bar{I}}$, $\bar{\bar{I}}$, $\bar{\bar{I}}$ Histoire naturelle.
LASSEUR, *, I $\bar{\bar{I}}$, $\bar{\bar{I}}$ Microbiologie.
PREVOST, $\bar{\bar{I}}$ Chimie organique.
N Pharmacie galénique.
N Matière médicale.

Agrégé libre :

M. GIRARDET, *, I $\bar{\bar{I}}$ Chimie et Toxicologie.

Chargés de cours magistral :

M. MEUNIER Pharmacie galénique.
M^{lle} FRANÇOIS Matière médicale.

Chargés de cours :

MM.
VERNIER, I $\bar{\bar{I}}$ Zoologie.
CORDEBARD, $\bar{\bar{I}}$, I $\bar{\bar{I}}$ Chimie et Analyse chimique.
DONZELOT Physique.
MARCHAL Hydrologie.

Chefs de travaux :

MM.
VERNIER, I $\bar{\bar{I}}$ Microbiologie et Parasitologie.
CORDEBARD, $\bar{\bar{I}}$, I $\bar{\bar{I}}$ Chimie et Analyse chimique.
STEIMETZ, A $\bar{\bar{I}}$ Micrographie.
DONZELOT (chargé de travaux) Physique.
RICHARD (chargé de travaux) Pharmacie.
PY (chargé de travaux) Chimie biologique et Toxicologie.

Secrétariat :

M. E. TRIBOLET, I $\bar{\bar{I}}$ Secrétaire.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



Étude de la préparation et des propriétés
Physico-Chimiques des combinaisons
de l'Acide Camphocarbonique
avec diverses bases organiques,
Alcaloïdes en particulier



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

L'Acide Camphocarbonique n'avait pas encore été étudié dans ses combinaisons avec les Bases organiques, et en particulier, avec les Alcaloïdes.

M. le Docteur J. BOULLOT, Professeur à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Reims, a bien voulu me signaler l'intérêt qu'il pourrait y avoir à réaliser ces combinaisons et à en rechercher les propriétés physico-chimiques. Il m'a ainsi ouvert la voie à un travail intéressant. Il m'a, en outre, donné fréquemment d'excellentes directives pour son exécution. Qu'il veuille bien être assuré de ma reconnaissance très sincère.

Cette étude comprend trois parties :

Un premier chapitre constitue une revue des connaissances actuelles sur l'acide camphocarbonique et ses propriétés, suivie de généralités sur ses combinaisons avec diverses bases azotées.

Puis, l'exposé des méthodes d'analyse des sels d'alcaloïdes, appliquées aux camphocarbonates, est l'occasion d'une étude critique de ces méthodes.

Je décris ensuite les préparations et les propriétés physiques et chimiques des camphocarbonates de strychnine, de brucine, de spartéine, de morphine, de codéine, de caféine, d'atropine, de quinine et de pipérazine.

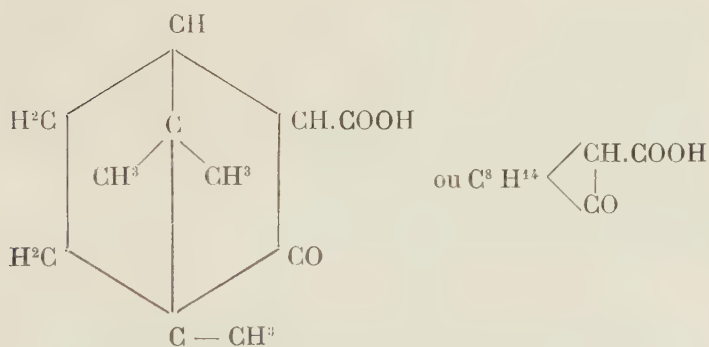
Je ne manquerai pas de manifester mes remerciements à M. le Professeur Pastureau, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nancy, et à MM. Douris et Meunier, Professeur et Chargé de Cours à la même Faculté, qui ont accepté d'examiner ce modeste travail.

Ils m'ont ainsi fait un grand honneur, et je les prie de trouver ici l'hommage de ma profonde gratitude.

I. - Généralités sur l'acide Camphocarbonique

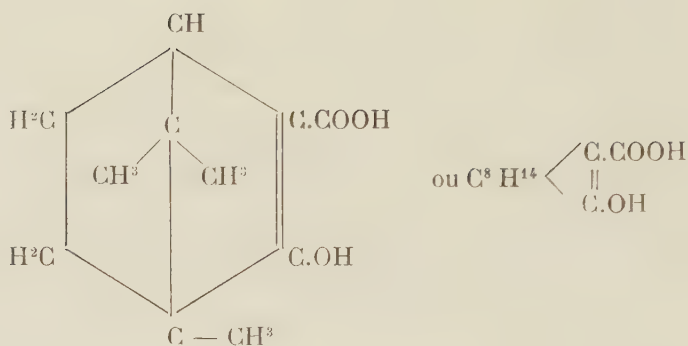
Procédés de préparation. Propriétés physiques et chimiques. Principaux sels et esters. Propriétés physiologiques.

L'acide camphocarbonique a été préparé par Baubigny en 1870 (1). C'est un acide à fonction cétonique dérivé du camphre et dont la constitution peut être représentée par les schémas ci-dessous :



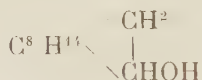
Forme cétonique

(1) BAUBIGNY (*Ann. chim. phys.* (4). T. 19, p. 221) (1870).



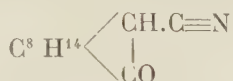
Forme énolique

La méthode de Baubigny (loc. cit.) consiste à faire passer jusqu'à saturation du gaz carbonique sec dans une solution chaude de 152 gr. de camphre (Poids moléculaire) dans du Toluène en présence d'un poids de sodium inférieur au poids atomique de ce métal (23). La masse refroidie est agitée avec de l'eau; la solution aqueuse est abandonnée quelques jours au repos, il se sépare du Bornéol provenant de la réduction du camphre par le sodium :

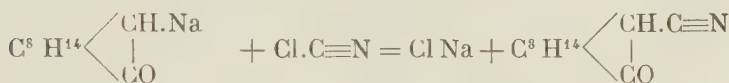


Lorsque le filtrat est devenu clair après le repos, il est additionné d'acide minéral qui, en solution concentrée, détermine la précipitation d'une partie de l'acide camphocarbonique formé. L'acide camphocarbonique restant en solution peut être récupéré par étherification.

En 1886, A. HALLER (1) prépare l'acide camphocar-
bonique par hydratation du camphre cyané



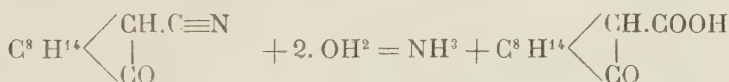
qui peut être considéré comme son nitrile. Celui-ci
est obtenu lui-même par action du chlorure de cyano-
gène $\text{Cl.C}\equiv\text{N}$ sur le camphre sodé = il se forme
du chlorure de sodium et du camphre cyané =



Camphre sodé

Camphre cyané

Le camphre cyané hydraté en milieu acide minéral
donne de l'ammoniac et de l'acide camphocarbo-
nique =

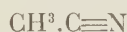


L'hydratation se fait par l'action d'une solution
alcoolique d'acide chlorhydrique.

Cette réaction permet d'établir une analogie entre
le camphre cyané, le formylcamphre et l'acide cam-
phocarbonique d'une part et l'acétonitrile, l'aldéhyde
éthylque et l'acide acétique d'autre part =



camphre cyané



acétonitrile

(1) A. HALLER. C. R. 102. 1477. Année 1886.

$\text{C}^8 \text{H}^{14} \begin{cases} \text{CH} \cdot \text{CHO} \\ \\ \text{CO} \end{cases}$	$\text{CH}^3 \cdot \text{CHO}$
formylcamphre	aldéhyde éthylique
$\text{C}^8 \text{H}^{14} \begin{cases} \text{CH} \cdot \text{COOH} \\ \\ \text{CO} \end{cases}$	$\text{CH}^3 \cdot \text{COOH}$
ac. camphocarbonique	acide acétique (1)

En 1891, Brühl (2) critique la méthode de Baubigny. Il cherche à appliquer cette méthode à la détermination du camphre sodé qui se forme au sein du Xylol au B. M. par action du sodium sur le camphre bromé. En d'autres termes, afin de déterminer la quantité de camphre sodé ainsi obtenue, il transforme celui-ci en acide camphocarbonique par un courant de gaz carbonique. Il n'obtient pas de bons résultats, le camphre sodé étant mélangé à du bornéolate de sodium.

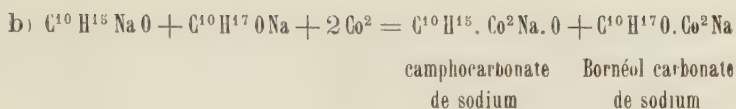
Au cours de cette étude, Brühl reproche à la méthode de Baubigny la longueur du temps nécessaire pour faire disparaître tout le sodium. Même en employant moins de 23 gr. de métal pour 152 gr. de camphre, il faut 5 à 8 heures. Il en est de même de la saturation par CO^2 qui exige un temps interminable. Le produit obtenu est impur, même après des cristallisations répétées. Une grande partie du camphre reste inattaquée.

Les formules de Baubigny sont, selon Brühl, inexactes =



(1) WURTZ. *Dict. de chim.* 2^e sup. p. 851.

(2) BRUHL. (*Berichte.* 24. p. 3381 et sqq.)



Il fait ressortir en effet que le camphre peut fixer deux atomes de sodium, ce qui permet d'écrire :

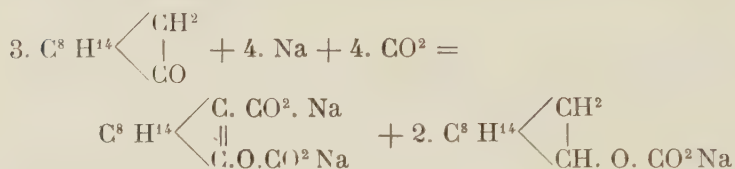


Il propose en conséquence un autre « *modus operandi* », dans lequel il préfère l'éther anhydre au toluène. Pour 228 gr. de camphre ($\frac{3}{2}$ poids moléculaire) en solution dans 1.500 cmc. d'éther anhydre, il emploie 46 gr. de sodium en fils capillaires. Dans cette solution, il fait passer un vif courant de CO^2 sec. Le mélange s'échauffe et vers $+ 30^\circ$, la réaction devient vive. L'éther entre en ébullition et le sodium disparaît rapidement. La réaction peut être tempérée par refroidissement de la partie supérieure du ballon. La solution, d'abord limpide, se trouble subitement par suite de la formation d'un précipité blanc assez volumineux. La fin de cette précipitation marque le terme de l'opération qui a duré environ 1 heure. On laisse refroidir dans un courant de CO^2 . La masse résiduelle est reprise par la glace pilée (afin d'éviter l'inflammation d'un fragment de sodium qui serait resté inattaqué). La partie aqueuse est séparée de l'éther et l'évaporation de celui-ci ne révèle la présence d'aucun résidu tandis qu'il resterait du camphre non attaqué si on avait opéré selon Baubigny.

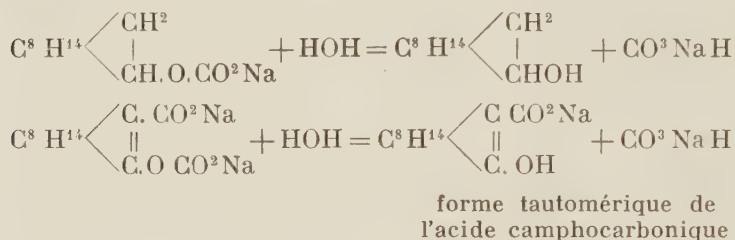
La solution aqueuse, incolore, laisse cristalliser du Bornéol par suite de la décomposition spontanée du Bornéol-carbonate de sodium formé. Au bout de 24 heures, la majeure partie du Bornéol est déposée. Le reste est précipité par chauffage à $+ 50^\circ$. La solution

décantée et filtrée est traitée par $\text{SO}^4 \text{H}^2$ ou ClH . Le gaz carbonique se dégage et l'acide camphocarbonique précipite en neige. On le dissout dans l'eau chaude mais non bouillante. Il cristallise par refroidissement en belles aiguilles.

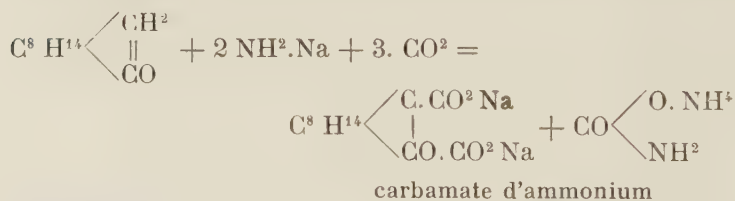
La réaction peut être effectuée dans la ligroïne. Elle s'écrirait ainsi :



puis par l'action de l'eau :



Il se forme une quantité importante de Bornéol. Brühl substitue alors au sodium, doué de propriétés réductrices, de l'amidure de sodium qui permet d'éviter cet inconvénient (1) :



(1) BRUHL. (*Berichte*. T. 36, pp. 668; 1305; 1903; D. R. P. 63. 534).

L'opération est effectuée au sein du benzène et se continue comme dans le premier procédé de Brühl au sodium.

Un certain nombre de préparations de l'acide camphocarbonique ont été proposées :

Zelinski (1) a étudié l'action combinée du magnésium et du gaz carbonique sur le bromure de camphre.

La réaction est trop compliquée et trop onéreuse pour être substituée à celle du sodium (Brühl, loc. cit.).

Kachler et Spitzer (2) obtiennent de l'acide camphocarbonique en faisant agir CO_2 et le sodium sur le camphre α -di bromé. Mais c'est toujours la méthode de Brühl qui paraît la plus avantageuse.

Toutes ces méthodes fournissent du reste un produit identique (3).

Le corps obtenu est purifié par cristallisations répétées dans le benzène afin de le débarrasser du Bornéol. L'acide camphocarbonique est très soluble au B. M. dans ce solvant et peu à froid. On obtient de beaux cristaux en faisant cristalliser dans l'éther ou dans l'alcool à 50° . (Brühl. *ibid.*)

Il arrive, après un certain temps, que l'acide camphocarbonique, d'abord d'un blanc neige immaculé, se colore en jaune, même à l'obscurité et acquiert une odeur de camphre. Cette modification se produit beaucoup plus rapidement à la lumière qu'à l'obscurité et d'autant plus que le produit est moins pur.

On peut le débarrasser de ces impuretés en le trai-

(1) ZELINSKI (*Berichte*. T. 36, p. 208).

(2) KACHLER et SPITZER. (*Monatshefte f. chem.* 2. 233) (1881). (*ibid.* 3. 212).

(3) G. ODDO. (*Gaz. ch. Ital.*) (23. 1. 71).

tant par la ligroïne dans laquelle l'acide camphocarbone est peu soluble à froid, tandis que le camphre et les produits colorés y sont solubles (1).

Propriétés physiques :

L'acide camphocarbone se présente sous la forme de cristaux clinorhombiques incolores dont la mesure a été effectuée par Zepharovich (2).

Il possède une odeur faiblement aromatique quand il est pur. Sa saveur est camphrée et légèrement piquante.

Le point de fusion est selon Haller de $128^{\circ}7$ (3), de 123° - 124° selon Kachler et Spitzer (loc. cit.), de 118° selon Baubigny.

En fait, c'est le point de $+ 128^{\circ}$ qui a été confirmé par Brühl (4) et qui est admis (5).

Il se décompose aussitôt après fusion avec mise en liberté d'anhydride carbonique. Cette décomposition s'effectue à une température beaucoup plus basse ($+ 78^{\circ}$ à $+ 98^{\circ}$) si le chauffage est prolongé.

G. Bredig et R.-W. Balcom (6) ont étudié la cinétique de cette dissociation par chauffage au sein de l'eau ou de divers solvants organiques. Le titrage de l'acide résiduel est effectué par l'eau de baryte en présence de phtaléine et l'anhydride carbonique libéré est entraîné par un courant d'hydrogène sec dans de la potasse pour être dosé. La conclusion de cette étude est qu'il faut éviter de chauffer l'acide camphocarbone.

(1) BRUHL, (*Berichte*, 35, p. 3510).

(2) ZEPHAROVICH, (*Jahresb. f. chem.* 1879, 565).

(3) HALLER, (*C. R.* 102, 1477).

(4) BRUHL (loc. cit.).

(5) LEBEAU et COURTOIS (*Traité de Pharm. chim.* T. 2, p. 526).

(6) G. BREDIG et R. W. BALCOM, (*Berichte*, 41, 740).

Le poids moléculaire a été déterminé par Brühl et Schröder (1). Il est égal à 196.

L'acide camphocarbonique est doué d'un pouvoir rotatoire dextrogyre dont la valeur spécifique est variable suivant les conditions dans lesquelles il est déterminé. Haller (2) lui assigne la valeur :

$$\alpha_D = + 66^{\circ}7.$$

J'ai trouvé le même chiffre pour l'acide dont je me suis servi au cours de mes préparations. En solution à 1 % dans l'alcool à 95°, la déviation observée au tube de 2 d^m en lumière jaune est de 1° 20'.

J. Minguin (3) en étudiant les combinaisons de l'acide camphocarbonique avec différentes amines observe une déviation $A = + 3^{\circ} 18'$ pour une solution de 0 gr. 653 d'acide camphocarbonique ($\frac{1}{300}$ de molécule) dans l'alcool absolu.

Mes propres déterminations fournissent les résultats suivants :

Solution à 2 % dans l'alcool à 95° =

$$A = + 2^{\circ} 30' \text{ d'où } \alpha_D = + 62^{\circ}5.$$

Solution à 4 % dans l'alcool à 30° =

$$A = + 4^{\circ} 52' \text{ d'où } \alpha_D = + 60^{\circ}7.$$

L'acide camphocarbonique est peu soluble dans l'eau froide (1 % env.). L'eau chaude en dissout davantage, mais le décompose rapidement à l'ébullition. Il est très soluble dans l'alcool éthylique, l'alcool méthylique, l'éther, le chloroforme, moins soluble dans le benzène qui en dissout davantage au B. M. qu'à froid. Il est assez soluble dans l'huile d'olive et dans l'huile de vaseline neutres.

(1) BRÜHL et SCHRÖDER, (*Berichte*, 37, 2512).

(2) HALLER (C. R. 105, 227).

(3) J. MINGUIN, (C. R. 146, 287).

Propriétés chimiques :

L'acide camphocarbone est un acide β cétonique. Il est donc aisément dédoublable en anhydride carbonique et en cétone, tandis que suivant la règle générale, ses esters sont beaucoup plus stables.

En raison de son groupement cétonique, c'est un acide relativement fort. J'ai déterminé que le pH d'une solution N/25 est de 4,4.

Sa solution aqueuse rougit le tournesol, décolore la phthaléine, fait virer au jaune pâle l'alizarine sulfonate de sodium, sensibilisé selon la technique de Mestrezat (1) fait virer le rouge de méthyle, mais influence à peine le bleu de bromo thymol et n'agit pas sur l'hélianthine. (Expériences personnelles.)

Il donne avec la phénylhydrazine une pyrazolone, la campho antipyrine qui a les mêmes propriétés physiologiques que l'antipyrine (2). Son sel de sodium, en présence d'acétate de sodium et de chlorhydrate de phénylhydrazine donne une hydrazone cristallisée en belles aiguilles se colorant et se résinifiant à l'air (3).

Il se combine avec l'hydroxylamine pour donner une oxime (4).

Ainsi que les acides cétoniques en général, il donne avec le chlorure ferrique une réaction colorée.

La solution aqueuse, additionnée de quelques gouttes d'une solution diluée de chlorure ferrique prend une coloration bleu clair qui disparaît rapidement après avoir viré au vert sale. La coloration est plus belle et vert sombre avec les esters de l'acide cam-

(1) MESTREZAT. *Techniques courantes de chimie clinique*. Masson 1930, page 57.

(2) WAHL. (*D. chem. Ges.* T. 32: p. 1987) (10. 6. 99).

(3) W. ROSER. (*D. chem. Ges.* T. 18 p. 3113).

(4) HERZBERG et BECKMANN. (*D. chem. Ges.* T. 22. p. 915).

phocarbonique et le chlorure ferrique. L'acétate de sodium la fait virer au rouge clair puis au jaune (1).

En solution dans l'alcool méthylique, la coloration obtenue est très belle, vert émeraude stable ; spécifique (2).

Cette réaction repose sans doute sur la transformation éolique de l'acide camphocarbonique cétonique, dans les mêmes conditions que l'acide acétyl acétique éolique $\text{CH}^3 \text{C} [\text{OH}] = \text{CH} \cdot \text{COOH}$ réagit avec le chlorure ferrique.

Un certain nombre de sels métalliques de l'acide camphocarbonique ont été obtenus et étudiés.

Baubigny (3) a préparé sans les amener à l'état cristallin les camphocarbonates d'ammonium, de potassium et de sodium grâce auxquels il a pu, par double décomposition, obtenir des sels peu solubles tels que les camphocarbonates de plomb et d'argent.

Brühl (4) a obtenu à l'état cristallin, sous forme d'une poudre très soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le chloroforme, les camphocarbonates de sodium et de potassium, ainsi que celui de lithium, très soluble dans l'eau et dans l'alcool, de calcium en belles aiguilles peu solubles, de baryum et de plomb.

M. Picon a préparé et étudié le camphocarbonate de bismuth (5), celui d'argent (6). Il a étudié également la solubilisation et la solubilité dans les solvants organiques usuels de quelques autres camphocarbonates métalliques. Il constate une différence de solubilité dans le benzène par exemple, du camphocarbonate de calcium selon que le mélange a été soumis ou non à

(1) BRUHL (*Berichte*. 35, p. 3510 et Sqq.).

(2) BRUHL (*Berichte*. 36 p. 668).

(3) BAUBIGNY, (*Ann. Phys. chim.* (4). T. 9, p. 221).

(4) BRUHL, (*Berichte*. T. 24, p. 3390; T. 36 p. 1308).

(5) M. PICON, (*J. P. C.* 1928. 8^e série. T. VIII, p. 206).

(6) M. PICON, (*J. P. C.* 1931. 8^e série. T. XIV, p. 273).

l'ébullition. Il a préparé le camphocarbonate de sodium par saturation de l'acide au moyen de la soude, le camphocarbonate de calcium par double décomposition entre le sel précédent et le chlorure de calcium (1).

Un certain nombre d'esters de l'acide camphocarbonique ont été également obtenus. J. Minguin a préparé le camphocarbonate de méthyle en faisant passer un courant de Cl H dans une solution méthylique d'acide camphocarbonique (2). W. Roser a obtenu celui d'éthyle par un procédé analogue (3). A. Haller a préparé ce dernier en abandonnant à elle-même une solution de camphre cyané dans de l'alcool éthylique saturé d'acide chlorhydrique (4).

Les sels d'amines grasses et aromatiques ont été étudiés par J. Minguin (5) qui a obtenu les camphocarbonates de propylamine, de diéthylamine, de butylamine, par action de l'acide sur la base en quantité théorique. Il n'a pu préparer ainsi le sel d'aniline mais celui-ci existe à l'état solide ($F = + 65^\circ$ en se décomposant). Mis en contact avec l'eau, ce sel est hydrolysé et rougit le tournesol.

Propriétés physiologiques :

L'étude des propriétés physiologiques de l'acide et de certains de ses dérivés a été faite par Kobert et A. Lapin (6). Ces auteurs, s'inspirant des conclusions de

(1) M. PICON. (J. P. C. 1931. 8^e série. T. XIII, p. 185).

(2) J. MINGUIN. C. R. 112. p. 1369).

(3) W. ROSER. (D. chem. Ges. 18. p. 3113).

(4) A. HALLER. (C. R. 102. 1477).

(5) J. MINGUIN. (C. R. 146. p. 287).

(6) A. LAPIN. *Zur Pharmakologie der Camphergruppe und der Aetherischen oele*. Inaugural Dissertation. Jurjew 1893, pp. 57 et suiv.

Nencki et Bouty (1) qui constatent la diminution de la toxicité des composés toxiques après introduction d'un groupement carboxyle dans leur formule, recherchent le même résultat avec l'acide camphocarbo-nique et pensent que ce composé est moins toxique à hautes doses que le camphre. Ils expérimentent à l'aide du camphocarbonate de sodium en raison de sa solubilité. Ils rapportent que celui-ci n'a pas d'action sur le système nerveux ni sur les organes circulatoires des Homéothermes ni des Poecilothermes. Il passe sans subir de décomposition dans les urines.

Gottlieb expériment à l'aide des esters (2), il leur trouve une action réelle mais moins forte que celle du camphre.

Il confirme par contre la nullité de l'action du camphocarbonate de sodium, même aux doses élevées de 4 gr. en injection sous-cutanée à un lapin de 1 kil. 400 et de 2 gr. en injection intra-veineuse à un lapin de 1 kil. 100. Il a expérimenté les esters méthylique, éthy-lique et isoamylique.

M. A. Mancini (3) conclut d'une étude sur les propriétés physiologiques de l'acide camphocarbo-nique qu'il est dépourvu d'action locale, qu'il n'a pas d'action curarisante sur l'animal à sang froid, pas d'action convulsivante sur l'animal à sang chaud et qu'il est dépourvu de toxicité. Il n'agit pas sur le Cortex cérébral ni sur les réflexes médullaires. Il n'est pas cardiotonique mais serait au contraire doué d'une action dépressive sur le cœur.

M^{lle} J. Lévy et M. A. Beaune (4) ont étudié l'action

(1) NENCKI et BOUTY, *Arch. d. scien. biolog.* publ. par l'Inst. imp. d. med. exp. S^t Pétersbourg. I. 60. 1892.

(2) GOTTLIEB. (*Berichte*. 35. p. 3517).

(3) M. A. MANCINI. (*Archiv. fisiol.* 21-3-25) (1923).

(4) M^{lle} J. LÉVY et M. A. BEAUNE. (B. S. P. Avril 1932. N° 4. 39. p. 217).

du camphocarbonate de sodium et du camphocarbonate de diéthylamine vis-à-vis de l'intoxication cardiaque provoquée chez le cobaye et chez le chien par le chlorure de potassium. Ils ont constaté que ces sels exercent une action antagoniste à l'égard de ce toxique.

II. - Combinaisons de l'acide Camphocarbonique avec diverses bases azotées non encore étudiées.

Généralités sur ces combinaisons.

L'acide camphocarbonique utilisé au cours des préparations qui vont être décrites est incolore. Son odeur est légèrement camphrée. Son point de fusion est de $+ 128^{\circ}$ au bain d'huile, en tube capillaire, non corrigé, mais la détermination est effectuée à l'aide d'un thermomètre à courte tige et à long réservoir au sein d'un vase assez profond pour que la tige soit suffisamment immergée. L'erreur de détermination est ainsi réduite dans des proportions suffisantes pour que le produit soit considéré comme pur. Du reste, la déviation polarimétrique en solution alcoolique à 1 % concorde avec le pouvoir rotatoire spécifique assigné à ce corps par Haller (loc. cit.).

La combinaison de l'acide camphocarbonique s'effectue aisément avec un certain nombre de bases organiques azotées, comme la pipérazine par exemple. Elle peut être aussi facilement réalisée avec divers alcaloïdes tels que la strychnine, la brucine, l'atropine, la quinine (basique et neutre), la morphine, la codéine, la caféine et l'yohimbine. D'autres alcaloïdes, tels que la spartéine, ne fournissent pas de combinaison cristallisée bien définie lorsque l'on cherche à neutraliser la base par l'acide en opérant sur des solutions même concentrées des deux corps dans différents solvants.

La combinaison peut alors être obtenue par une double décomposition entre un sel soluble de l'alcaloïde et le camphocarbonate de baryum, à condition que l'acide du sel d'alcaloïde donne avec le baryum un sel insoluble.

Enfin certains alcaloïdes tels que la cocaïne, la cinchonine, l'ésérine, de même que d'autres bases comme l'antipyrine et le pyramidon ne paraissent pas donner avec l'acide camphocarbonique de combinaison cristallisée bien définie.

Tous les sels que j'ai obtenus sont altérables à la lumière qui leur fait acquérir une coloration jaune, à l'air où ils prennent une odeur de camphre et surtout à la chaleur dont l'action prolongée ne tarde pas à les décomposer bien au-dessous du point de fusion avec départ d'anhydride carbonique. Cette dissociation est plus particulièrement sensible avec les alcaloïdes liquides et volatils comme la spartéine.

Ils sont doués d'activité optique.

Leur point de fusion est en général assez voisin de celui de l'acide camphocarbonique. Un certain nombre d'entre eux se décomposent avant de fondre.

La plupart cristallisent assez bien, mais il est très difficile d'obtenir de beaux cristaux avec ces sels éminemment altérables dont l'évaporation des solutions doit être conduite dans le vide sulfurique assez rapidement pour empêcher leur altération. Ces conditions sont défavorables à l'obtention de gros cristaux. Il a été cependant possible avec quelques-uns d'entre eux (morphine, codéine, strychnine, pipérazine...) de réaliser de superbes cristallisations en opérant en solutions assez concentrées et en laissant l'évaporation spontanée s'effectuer à l'obscurité et au frais.

Les sels obtenus par double décomposition avec le camphocarbonate de baryum ont été extrêmement longs à amener à l'état cristallin. En effet, le campho-

carbonate de baryum est peu soluble. Pour réaliser la solution dans l'eau d'un poids de camphocarbonate de baryum correspondant à un centième de molécule d'acide (1 gr. 96), soit 2 gr. 63 de sel, il faut plus de 300 cmc. d'eau. Il est aisé de concevoir combien est longue l'évaporation d'une telle quantité de solvant.

PLAN

J'exposerai d'une façon générale les procédés d'analyse qui ont été utilisés pour l'étude de la composition des différents sels que j'ai préparés.

Il sera fait à l'occasion de cette revue une étude critique des principales méthodes employées pour la détermination des alcaloïdes, appuyée sur les observations relevées au cours du travail.

Je décrirai les sels de :

Strychnine,
Brucine,
Spartéine (basique et neutre),
Morphine,
Codéine,
Caféine,
Atropine,
Cocaïne,
Quinine (basique et neutre),
Pipérazine (basique et neutre).

III. - Principales méthodes analytiques utilisées pour la détermination des alcaloïdes. Généralités sur les procédés appliqués à l'étude des camphocarbonates.

A) DOSAGE DE L'EAU DE CRISTALLISATION :

Les sels d'alcaloïdes qui retiennent de l'eau de cristallisation ne deviennent pas tous anhydres au cours d'un séjour même prolongé dans le vide sulfurique. Il est presque toujours nécessaire d'élever la température. Cette opération est rendue très difficile lorsqu'il s'agit de corps éminemment altérables par la chaleur comme les camphocarbonates. D'autre part, en raison de la dissociation même à une température peu élevée de la molécule camphocarbonique qui perd aisément son anhydride carbonique, il faut opérer dans une atmosphère de ce gaz sous pression réduite. Il en résulte des difficultés pratiques qui ont pu être surmontées grâce à l'utilisation du dispositif simple et ingénieux dû à M. J. Bouillot (1).

M. Bouillot a appliqué cette méthode de dessiccation à l'arséniate bibasique de strychnine à 6 OH² (2).

(1) J. BOUILLLOT. Appareil de laboratoire permettant de dessécher rapidement les composés organiques sans les altérer. (*Bull. Soc. Chim. Biol.* T. V. N° 3 Mars 1923. pp. 266-269).

(2) J. BOUILLLOT. *Contribution à l'étude des arséniates, méthyl-arsinates et phénylarsinates de strychnine.* Paris, Arnette, éditeur 1922.

M. Martin (1) a utilisé le même dispositif pour l'étude du bromhydrate de codéine. M. Fabre (2) l'a employé pour l'étude de la benzylidène-résorcine, composé extrêmement difficile à dessécher. M. Bridel (3) pour la dessiccation d'un glucoside altérable par la chaleur. M. Dujardin (4) pour la préparation de brucine anhydre.

B) DOSAGE DE L'ACIDE CAMPHOCARBONIQUE :

La détermination de l'acide a été effectuée sur le sel desséché. Chaque essai a comporté l'emploi de deux méthodes à titre de contrôle :

- 1) Méthode volumétrique.
- 2) Méthode pondérale.

Méthode volumétrique : c'est la méthode de Barthe qui a été utilisée (5).

Cette méthode repose sur le fait que les alcaloïdes — exception faite de l'atropine — ne rougissent pas la phtaléine du phénol. Elle est trop classique pour être décrite.

Méthode pondérale : un poids connu de sel desséché est dissous dans environ 50 cmc. d'eau distillée.

La solution introduite dans une ampoule à décanter est traitée par une quantité suffisante de liqueur normale d'acide chlorhydrique pour libérer l'acide

(1) F. MARTIN. *Sur les sels de codéine. Contribution à l'étude du bromhydrate; préparation de ses solutions injectables.* (J. P. C. 1^{er} Sep. 1922, p. 176).

(2) R. FABRE. *Contribution à l'étude de la résorcine et de quelques-uns de ses dérivés.* Thèse de Doctorat ès-sciences. Paris 1922 p. 33.

(3) M. BRIDEL et C. CHARAUX. (C. R. 175, p. 838).

(4) M. DUJARDIN. *Contribution à l'étude du dosage de la strychnine et de la brucine dans l'extrait de noir vomique.* Thèse Univ. Lille 1924.

(5) BARTHE. (C. R. T. CXV, p. 512).

combiné. Il faut employer environ 10 cmc. de liqueur acide pour une prise d'essai voisine de 0 gr. 50. On agite. L'acide camphocarbone est extrait par trois traitements successifs avec chaque fois 10 cmc. de chloroforme. Les solutions chloroformiques sont recueillies dans un vase taré, évaporées et le résidu est pesé.

C) DOSAGE DE L'ALCALOÏDE :

Le choix le plus judicieux de la méthode applicable aux différents cas qui se sont présentés au cours de ce travail concernant les principaux alcaloïdes nécessite une étude des divers procédés de dosage de ceux-ci.

On peut les diviser en deux groupes :

Les méthodes physiques : par colorimétrie, par réfractométrie, par polarimétrie, par potentiométrie.

Les méthodes chimiques : volumétriques et pondérales.

Sans entrer dans le détail des premières auxquelles il n'a pas été fait appel, je me contenterai d'exposer les principales méthodes chimiques.

I. — MÉTHODES REPOSANT SUR LA VOLUMÉTRIE

A) Acidimétrie :

Les méthodes volumétriques reposant sur l'acidimétrie des alcaloïdes en présence de divers indicateurs sont souvent difficiles à appliquer et donnent en général des résultats peu exacts.

Dulière (1), cité par Jean Hirt (2), montre que le

(1) DULIERE. (*Guide du Pharmacien*, Charleroi, 1902 p. 254-293).

(2) Jean HIRT. *Standardisation chimique des préparations galéniques à base de genêt*. Thèse Univ. Strasbourg, 1929, p. 62.

dosage volumétrique des alcaloïdes dans l'extrait de Noix vomique donne des résultats inférieurs à ceux du dosage pondéral.

Goris et Wirth (1) arrivent à la même conclusion et trouvent que l'extrait de noix vomique qui accuse un titre de 16 % par la méthode volumétrique du Codex (au moyen de la potasse $\frac{N}{100}$ en présence d'iodéosine et d'éther) renferme en réalité 17 à 17,25 % d'alcaloïdes totaux.

De même, Ecalle (2) constate, en étudiant le dosage des préparations d'aconit, des chiffres discordants par la méthode volumétrique, les écarts pouvant atteindre 40 %.

D'autres auteurs, Merck (3), Fromme (4), Rupp (5), Javillier (6), Beausite (7), trouvent par contre des résultats plus élevés par l'emploi de la méthode volumétrique que par celui de la pesée.

Lachaise (8) passe en revue les diverses méthodes employées pour la détermination de la strychnine et de la brucine et fait l'étude critique des procédés utilisés. Il conclut que bien que six Pharmacopées sur onze aient adopté les méthodes volumétriques, celles-ci donnent des chiffres de 6 à 20 % inférieurs aux dosages pondéraux. Peut-être, selon cet auteur, les chiffres correspondant à ceux-ci sont-ils eux-mêmes trop élevés. Quoiqu'il en soit, la différence ne réside pas

(1) GORIS et WIRTH. (B. S. P. 17 (1910), p. 515).

(2) ECALLE. (J. P. C. (6), XIV, p. 97) (1901).

(3) MERCK. (*Berichte über das Jahr 1900*, p. 195).

(4) FROMME. (*Apoth. Zeitung*. 1903, p. 650).

(5) RUPP. (*American Journ. of Pharmacy* 1909).

(6) JAVILLIER. (B. S. P. XVII p. 629) (1910).

(7) BEAUSITE. *Thèse Univ.* Paris 1919.

(8) LACHAISE. Sur les méthodes de dosage des alcaloïdes dans les préparations de Strychnées. *Thèse Univ.* Paris 1927.

dans les indicateurs (Iodéosine, Hématoxyline, Cochenille, Rouge de Méthyle, Orangé de Méthyle, etc...) qui se sont révélés identiques dans l'emploi de solutions décinormales.

Il n'en est plus de même si on utilise des solutions centinormales.

C'est une opinion exactement opposée que celle exprimée par J. Hirt (loc. cit.), (p. 64) : « la précision « n'est obtenue qu'à la condition d'employer des « liqueurs titrées très diluées ($\frac{N}{100}$) et des réactifs

« indicateurs très sensibles ».

Le choix de ceux-ci a été l'objet de nombreuses études en particulier concernant le pH optimum de leur virage (1), (2).

Divers auteurs ont cependant proposé des méthodes acidimétriques de dosage des alcaloïdes par mise en liberté au moyen d'un alcali et titrage au tournesol. Telle est la méthode de Barthe (loc. cit.) qui est beaucoup plus exacte en ce qui concerne la détermination de l'acide en présence de phthaléine (sauf pour le cas de l'atropine). On peut évidemment calculer par différence le poids d'alcaloïde combiné, connaissant le poids de l'acide ; mais une telle méthode ne serait qu'approximativement exacte.

M. Léger a étudié l'application de la méthode acidimétrique au dosage des alcaloïdes des quinquinas et de la noix vomique (3), (4), (5), (6), (7).

(1) MULLER. (*Zeitsch Elektr.* T. XXX. p. 587) (1924).

(2) BAGGESGAARD-RASMUSSEN et SCHOU. (*Zeitsch. Elektr.* T. XXI, p. 189 (1925). J. P. C. T. III, p. 527 (1926).

(3) LÉGER. (J. P. C. (5). Tome XI, p. 425).

(4) — (J. P. C. (5). Tome XV, p. 571).

(5) — (J. P. C. (6). Tome XIX, p. 479).

(6) — (J. P. C. (8). Tome IV, pp. 156 et 193).

(7) — (J. P. C. 1^{er} Janvier 1927, p. 18).

L'un des procédés applicables à la noix vomique a été inséré au Codex de 1908 ; le second est calqué sur le titrage des quinquinas qui figure au même Codex (procédé de Vrij modifié par Portes. V. Codex art. Quinquina rouge). M. Léger étudie également ce procédé de dosage pour les alcaloïdes de l'Ipéca. Il utilise comme indicateur l'Hématoxyline en solution alcoolique à 1 % qui donne une coloration jaune citron en milieu acide.

L'étude du dosage acidimétrique des alcaloïdes a été faite également par Astruc (1).

En raison des divergences d'opinion des différents auteurs concernant ce mode de dosage, nombreux sont les travaux qui ont pour but de mettre au point une méthode précise et sûre pour déterminer les alcaloïdes soit par voie volumétrique, soit par voie pondérale, soit par tout autre moyen.

Herzig (2) passe en revue les différentes méthodes proposées. R. Debreuille (3) étudie également le dosage limite des alcaloïdes.

B) *Autres méthodes volumétriques :*

Indépendamment des méthodes acidimétriques, il en est d'autres qui utilisent l'Iodométrie (4), ou bien la précipitation volumétrique au moyen du réactif de Mayer Valser (Iodomercurate acide de Potassium) (5). Les précipités obtenus avec ce réactif sont lourds,

(1) ASTRUC. *Thèse Ph. sup.* Montpellier 1900.

Thèse Univ. Montpellier 1901.

(2) HERZIG. Die Methoden der quantitativen Bestimmung der Alkaloïde (*Arch. der Pharmacie* 1921, 259 p. 249).

(3) R. DEBREUILLE. *Thèse Univ.* Paris 1927.

(4) WATTIEZ. *Bull. Acad. royale Méd. Belgique*, 27 novembre 1926. (anal. in B. S. P. Août 1927, p. 520).

(5) LEBEAU et COURTOIS. *Traité de Pharmac. Chim.* T. II, p. 751.

pratiquement insolubles, se rassemblent rapidement, ce qui permet, en opérant avec une solution titrée qu'on ajoute à la solution d'alcaloïde jusqu'à cessation de trouble, de déterminer la quantité d'alcaloïde présente dans la solution.

Debreuille (1) considère que l'Iodomercurate ne peut servir au dosage précis des alcaloïdes parce qu'il est trop influençable par les variations de milieu, de concentration et les conditions expérimentales.

Le même principe peut être appliqué à l'aide d'autres réactifs donnant avec les alcaloïdes des précipités lourds et insolubles : Réactif iodo-ioduré de Bouchardat, acide phospho-molybdique, acide silicotungstique (2).

La précipitation des alcaloïdes à l'état de combinaison iodo-mercurique permet à A.-L. Jonesco-Matiu (3), (4) une détermination volumétrique utilisant le principe du dosage du mercure de Votocek et Kasparek au moyen du nitroprussiate de sodium et du chlorure de sodium (5).

Cette méthode est appliquée par A.-L. Jonesco-Matiu et H. Varcovici (6) au dosage des alcaloïdes dans les formes pharmaceutiques, et étendue à un grand nombre d'alcaloïdes (7).

Le même réactif précipitant a servi à Maricq (8)

(1) DEBREUILLE. (B. S. P. 1928, p. 169).

(2) M. GUILLAUME. (B. S. P. 1928, p. 347).

(3) A. L. JONESCO-MATIU. (J. P. C. 1926, p. 533).

(4) — (B. S. P. an. 1927. T. 34, p. 246).

(5) VOTOCÉK et KASPARÉCK. (*Bull. Soc. chim.* janv. 1923, p. 110).

(6) A. L. JONESCO-MATIU et H. VARCOVICI. (B. S. P. jui. 1928, p. 417).

(7) — (*Bull. Soc. ch. biol.* juil.-août 1928, p. 932).

(8) MARICQ. (*Bull. Soc. chim. Belgique*, 1929, pp. 265 et 426 et *ibid.* 1930. N° 11, pp. 496-502).

pour le dosage des alcaloïdes. Il remplace dans la méthode de Jonesco-Matiu le dosage du mercure dans le précipité par l'évaluation potentiométrique de l'excès d'iodomercurate alcalin dans le filtrat.

II. — MÉTHODES PONDÉRALES

Les méthodes qui conduisent à effectuer par pesée la détermination de l'alcaloïde sont nombreuses et de principes différents.

L'alcaloïde peut être libéré de sa combinaison saline par un alcali, extrait par un solvant approprié et pesé après évaporation de celui-ci. C'est une méthode classique, d'une application générale. Elle exige seulement une technique appropriée aux cas particuliers. C'est ainsi que le choix de l'alcali est important. On sait que la morphine, par exemple, qui possède une fonction phénolique, contracterait une combinaison avec la soude ou la potasse si on utilisait ces bases pour la libérer. Il faut recourir alors soit à l'ammoniaque, soit à la magnésie ou à la chaux, soit à un carbonate alcalin. D'autres alcaloïdes comme la strychnine, la brucine, contractent avec certains solvants, tels que le chloroforme, des combinaisons stables dont il sera traité plus loin. Certains sont assez solubles dans les lessives alcalines pour ne pas être entraînés au moyen de solvants organiques. D'autres sont décomposés au cours de l'évaporation du solvant. Les alcaloïdes liquides ne peuvent pas être dosés par cette méthode. En bref, malgré ses avantages et la séduction de sa simplicité, le dosage pondéral par pesée directe de l'alcaloïde libéré et pur n'est applicable qu'à des cas bien déterminés.

On peut aussi entraîner l'alcaloïde dans une combinaison insoluble. Il peut être isolé de cette combinaison et pesé. Ou bien le dosage d'un élément du corps

obtenu (N p. ex.) permet de calculer le poids du corps entraîné, ou bien encore, le complexe obtenu peut être desséché et pesé, ou encore calciné. Si sa composition moléculaire est constante et connue, du poids du résidu on pourra déduire le poids de l'alcaloïde fixé.

Telles sont les combinaisons iodo-bismuthiques (1) dont l'application a été faite au dosage des alcaloïdes de la cigüe par MM. Janot et Favre (2). Le précipité obtenu par le réactif Dragendorff Yvon est décomposé par un alcali et distillé en milieu aqueux : l'alcaloïde est entraîné par la vapeur d'eau dans une solution acide décinormale.

L'étude de la précipitation pondérale des alcaloïdes à l'état de ferrocyanhydrate a été faite par Gaudreau (3).

D'autres réactifs précipitants tels que le chlorure de platine, l'acide picrolonique, ont également été étudiés et ne paraissent pas d'une application pratique.

EMPLOI DE L'ACIDE SILICOTUNGSTIQUE

L'acide silicotungstique est un réactif de précipitation qui permet d'obtenir avec un grand nombre d'alcaloïdes des combinaisons bien définies.

Les combinaisons silicotungstiques minérales ont été découvertes et étudiées par Marignac (4) dans des solutions de tungstates alcalins qui contenaient un

(1) THOMS. (*Ber. d. D. Pharm. Gesellsch* 1905, 15 p. 85-91). die Verwendung der Kaliumwismutiodidlösung zur Bestimmung von Alkaloiden.

(2) MM. JANOT et Ch. FAVRE. (*B. S. P.* Oct. 1929, XXXVI, p. 529).

(3) GADREAU. *Thèse Univ. Paris*, 1927. (*J. P. C.* 16 août 1927, p. 145).

(4) MARIGNAC (*Ann. de chim. et Phys.* (3). T. LXIX, p. 81 et (*ibid.* (4). T. III, p. 5) (1864).

peu de silice à l'état d'impureté. Il attribue au complexe silicotungstique la formule $\text{SiO}_2, 12 \text{WO}_3, 4 \text{OH}^2$. Il l'obtient à partir de son sel de potassium par action de l'azotate mercurieux qui précipite du silicotungstate mercurieux insoluble que l'on décompose ensuite par l'acide chlorhydrique.

Le mode de préparation actuel est soit celui de Wyroutboff (1), soit plutôt celui de H. Copaux (2).

Ce procédé résumé en bref consiste à faire agir sur la silice gélatineuse — obtenue par action de l'acide azotique sur du silicate de sodium — une solution aqueuse de tungstate de sodium neutre et cristallisé, légèrement nitrique. Le silicotungstate de sodium obtenu en solution est traité par un mélange d'éther et d'acide sulfurique au 1/3 jusqu'à ce que l'agitation détermine un trouble. La combinaison étherée d'acide silicotungstique est décantée, décomposée par un courant de vapeur d'eau qui entraîne l'éther et laisse une solution concentrée du complexe que l'on fait cristalliser.

L'action précipitante sur les alcaloïdes de l'acide silicotungstique a été signalée en 1876 par Godefroy (3) à propos de l'atropine, de la cinchonine et de la quinine.

En 1899, Gabriel Bertrand (4) étudie les silicotungstates de pyridine, de morphine et de strychnine. Il établit leur formule générale :

$12 \text{WO}_3, \text{SiO}_2, 2 \text{OH}^2, 4 \text{alc} + n \text{O H}^2$
ramenant ainsi à 2 molécules d'eau la formule du complexe silicotungstique dont Marignac avait donné une composition différente (loc. cit.). Il résulte des

(1) WYROUBOFF. (*Bull. Soc. Min. de Fr.*, p. 227) (1896).

(2) H. COPAUX. (*Bull. Soc. chim.*, 4^e S. 3 p. 101) (1908).

(3) GODEFROY. (*Berichte f. deutsch. chem. Ges.*, T. IX, p. 1792 (1876).

(4) Gabriel BERTRAND. (*Bull. Soc. chim.*, 3^e ser. 21 p. 434).

travaux de M. Bertrand qu'il faut quatre molécules de base monoacide pour saturer une molécule d'acide silicotungstique.

En 1901, Ecalle (1) applique la méthode de précipitation par l'acide silicotungstique à la détermination pondérale de l'aconitine et le procédé qu'il propose est adopté, à quelques modifications près, par le Codex de 1908.

En 1902-1903, Blancher (2) étudie les silicotungstates de brucine et de strychnine. A la même époque, Yvon (3) utilise la précipitation par l'acide silicotungstique pour l'analyse des quinquinas. Plus récemment, Bertrand et Javillier (4) appliquent le même procédé à la séparation de la nicotine. Spallino (5) effectue la même étude.

Javillier (6) étudie la précipitation par le même réactif de la conine, de l'atropine et de la spartéine.

Ployart et Vallée (7) et Ployart (8) étudient le dosage des alcaloïdes du quinquina par cette méthode.

Javillier et Guérithault l'ont appliquée à l'analyse du dépôt de l'extrait fluide de quinquina (9).

Javillier (10) a étudié l'action de l'acide silicotungstique sur divers corps azotés basiques.

Azadian (11) propose pour le dosage des alcaloïdes

(1) ECALLE. (J. P. C. 6^e ser. 14 p. 97) (*Thèse Univ. Paris* 1902).

(2) BLANCHER. *Thèse Univ. Paris* 1903.

(3) YVON. (J. P. C. 6^e série 18 p. 151) 1902.

(4) BERTRAND et JAVILLIER. (B. S. P. XVI page 7). 1909.
(*Ann. ch. anal.* 14 p. 165, 1909) (*ibid.* 16 p. 251, 256). 1911.

(5) SPALLINO. (*Gazz. chim. Ital.* T. 43 (2), p. 482) (10-1913).

(6) JAVILLIER. (B. S. P. XVII. p. 315) (1910).

(7) PLOYART et VALLÉE. (J. P. C. 7^e ser. T. 7. 2. 118). 1913.

(8) PLOYART. *Thèse Univ. Lille*, Juill. 1912.

(9) JAVILLIER et GUÉRITHAULT. (B. S. P. XVIII, p. 93), 1911.

(10) JAVILLIER. (B. S. P. XIX, p. 70). 1912.

(11) AZADIAN (*Journ. suisse chim. et Ph.* 51 p. 760). 1913.

de la noix vomique le même protocole que celui du Codex français pour le dosage des alcaloïdes de l'aconit.

L'application de la même méthode aux déterminations quantitatives d'alcaloïdes est faite par Taigner (1).

E.-O. North et G.-D. Beal consacrent en 1924 une longue étude à l'acide silicotungstique, ses préparations, ses propriétés et usages et décrivent les silicotungstates d'atropine, de caféine, de cinchonine, de cocaïne, d'hyosciamine, de narcéine et de pyridine qui sont cristallisés (2).

La méthode silicotungstique est encore appliquée : par Goris et Liot au dosage des alcaloïdes de l'ergot (3), par Dujardin en 1924 (4) et par Lachaise en 1927 (5) au dosage de la strychnine et de la brucine.

La constitution des silicotungstates de strychnine et de brucine fait l'objet d'une série d'études de Stuber et Kljatschkina (6) et de Kljatschkina et Strugadski (7).

M. Guillaume (8) se sert de l'acide silicotungstique pour le dosage de la pilocarpine et de la pseudo-pel-

(1) TAIGNER. (*Zeitsch. f. anal. chem.* 58 p. 346). 1919.

(2) E.-O. NORTH et G. D. BEAL. (*Jour. Amer. Pharm. Assoc.* 1924, 13 p. 889-898 et p. 1001-1009.

(3) GORIS et LIOT (*B. S. P.* 1924, p. 382).

(4) DUJARDIN. Contribution à l'étude du dosage de la strychnine et de la brucine dans l'extrait de noix vomique. *Thèse Univ. Lille* 1924.

(5) LACHAISE. Sur les méthodes de dosage des alcaloïdes dans les préparations de Strychnine. *Thèse Univ. Paris* 1927.

(6) STUBER et KLJATSKINA (*Arch. der Pharm.* T. 266 I. 1928.

(7) KLJATSKINA et STRUGADSKI (*ibid.* T. 267. 2. 177. 1929.

(8) GUILLAUME (*B. S. P.* 34 p. 151. 1927).

letièreine et (1) pour le dosage volumétrique des alcaloïdes du lupin.

Jean Hirt (2) fait une étude approfondie du dosage de la spartéine par ce réactif.

La même méthode est appliquée par M. Mascré aux alcaloïdes de la lobélie (3), par M.-G. Valette à la cocaïne (4) et la Novocaïne (5), par MM. Janot et P. Faudemay à l'Hordénine (6).

Il résulte de l'ensemble de ces travaux que la combinaison de l'acide silicotungstique avec la plupart des alcaloïdes correspond dans la majeure partie des cas à la formule proposée par G. Bertrand, c'est-à-dire :



Toutefois, un certain nombre d'alcaloïdes — indépendamment des alcaloïdes bi-acides dont, comme on doit s'y attendre, deux molécules seulement neutralisent la tétrabasicité de l'acide — ne se combinent pas dans le rapport $\frac{4 \text{ alc}}{1 \text{ acide}}$. C'est ainsi que Ecalle (loc. cit.) a déterminé pour l'aconitine le rapport $\frac{3,5}{1}$:

Bertrand a constaté que le silicotungstate de caféine est constitué dans le rapport $\frac{3}{1}$ (loc. cit.). Javillier fait

la même constatation pour le pyramidon (loc. cit.). Blancher (loc. cit.), qui tire de la formule de son silicotungstate le poids moléculaire de la brucine, est

(1) GUILLAUME. (B. S. P. 1928, p. 347).

(2) J. HIRT, loc. cit.

(3) MASCRÉ. (B. S. P. XXXVII, p. 209), avril 1930.

(4) G. VALETTE (B. S. P. XXXVIII N° 12, p. 688 déc. 1931.

(5) *ibid.* (B. S. P. XL N° 1, p. 28), janv. 1933.

(6) M. JANOT et P. FAUDEMAY. (B. S. P. XXXIX. N° 5, p. 288 mai 1932.

amené à modifier pour celui-ci le chiffre de 394, généralement admis, pour proposer celui de 365 qui est en harmonie avec le poids de silicotungstate de Brucine qu'il a obtenu. Kljatschkina et Strugadski (loc. cit.) montrent que cette divergence provient, non pas d'une erreur sur le poids moléculaire, mais du rapport de combinaison qui est, pour la strychnine comme pour la brucine de $\frac{3,5}{1}$.

La même conclusion est tirée par Goris et Liot (loc. cit.) de leur étude du dosage de l'ergotinine.

Il convient donc, plutôt que d'adopter *a priori* d'une façon générale la formule :



de déterminer pour chaque alcaloïde le rapport exact dans lequel s'effectue la combinaison.

Il importe également au plus haut point de préciser les conditions dans lesquelles est effectuée la précipitation de l'alcaloïde. La température, l'acidité, la dilution, la concentration en électrolyte, influent de façon considérable sur les résultats, et le mode opératoire doit être minutieusement décrit et scrupuleusement suivi pour chaque alcaloïde en particulier.

Le précipité bien défini, grâce à ces précisions, pourra servir à la détermination de l'alcaloïde combiné avec l'acide silicotungstique.

— soit par volumétrie (Guillaume (loc. cit.) à propos du Lupin) ;

— soit par isolement de la base après action d'un alcali (Bertrand et Javillier (loc. cit.), pour la nicotine) ;

— soit par pesée du silicotungstate desséché : cette méthode offre des inconvénients car la dessiccation est parfois incomplète, ainsi que le montre Javillier (loc.

cit.) (à propos du silicotungstate de spartéine). Ce complexe en effet qui se forme avec 7 molécules d'eau de cristallisation en conserve une molécule après séjour à l'étuve à $+ 120^{\circ}$;

— soit enfin, avec le maximum de précision, par incinération du silicotungstate préalablement desséché, et pesée du résidu. MM. Janot et P. Faudemay ont montré (loc. cit.) que cette calcination ne doit pas dépasser le rouge sombre.

Dans ces conditions, on détermine par des dosages effectués sur un alcaloïde pur donné, la proportion de celui-ci qu'entraîne l'acide silicotungstique. On peut alors, sachant que le résidu d'incinération a la formule

$$12 \text{ WO}_3, \text{ SiO}_2 = 2844$$

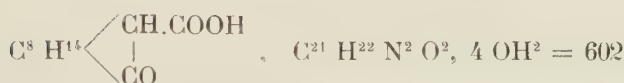
calculer d'après le poids d'anhydrides silicique et tungstique trouvé le poids d'alcaloïde qu'avait fixé l'acide silicotungstique.

On peut déterminer pour chaque alcaloïde, dans des conditions bien précisées de température, de concentration, d'acidité, de solubilité, de teneur du milieu en électrolytes, un coefficient représentant l'équivalent alcaloïdométrique (Hirt) correspondant à un poids donné d'anhydride.

Dans les analyses des camphocarbonates d'alcaloïdes, j'ai fait l'emploi de la méthode pondérale par pesée directe de l'alcaloïde extrait de sa combinaison saline chaque fois que cette méthode était applicable ; dans les autres cas, j'ai utilisé la méthode silicotungstique.

Je préciserai pour chacun de ces emplois les conditions dans lesquelles l'expérimentation m'a conduit à opérer pour obtenir des résultats aussi exacts que possible.

IV. — Préparation et Étude du Camphocarbonate de Strychnine.



$$\% = \text{C}^{14} \text{H}^{16} \text{O}^3 = 32,55 : \text{C}^{21} \text{H}^{22} \text{N}^2 \text{O}^2 = 55,48 : \text{OH}^2 = 11,97$$

Préparation. — Le Camphocarbonate de strychnine est obtenu par l'action, en proportions équimoléculaires, de l'acide camphocarbonique sur la strychnine en solution dans l'alcool à 70°.

3 gr. 34 ($\frac{1}{100}$ mol.) de strychnine pure, exempte de brucine (1) F = 265°, finement pulvérisée et préalablement desséchée par un séjour de 24 heures dans le vide sulfurique, sont dissous dans une quantité suffisante d'alcool à 70° (environ 400 cmc.). On ajoute une solution dans 20 cmc. du même alcool de 1 gr. 96 ($\frac{1}{100}$ mol.) d'acide camphocarbonique.

Le mélange est abandonné dans un large cristalliseur, à l'obscurité et au frais pendant plusieurs jours.

Le sel cristallise ; après que la cristallisation est

(1) La strychnine se dissout à froid sans coloration dans l'acide sulfurique concentré.

L'acide azotique dilué de 3 fois son poids d'eau, ne présente à froid, à son contact, aucune coloration rouge (brucine). (LEBEAU et COURTOIS, Traité de Ph. chim. T. II, p. 901).

jugée suffisante, les cristaux sont décantés, essorés à la trompe et desséchés dans le vide sulfurique avant d'être mis en flacon. Ils conservent quatre molécules d'eau de cristallisation.

On pourrait obtenir le sel anhydre en opérant avec le chloroforme comme solvant au lieu d'employer l'alcool à 70°. Mais, dans ces conditions, la cristallisation se fait mal et le produit est moins beau.

Propriétés physiques :

Les cristaux obtenus par le premier procédé sont des aiguilles prismatiques incolores, inodores, de saveur extrêmement amère.

Le camphocarbonate de strychnine est peu soluble dans l'eau (1 % env.), très soluble dans l'alcool éthylique, dans l'alcool méthylique, dans le chloroforme, moins soluble dans l'éther, presque insoluble dans l'huile d'olive neutre, dans l'huile de paraffine, dans le benzène et dans l'éther de pétrole.

La solution aqueuse est neutre au tournesol. Trituré avec le menthol, le camphocarbonate de strychnine ne se liquéfie pas comme le ferait le camphre.

Il fond à + 119° (bain de mercure non corrigé) se décompose et se volatilise en partie vers + 139°.

Il est doué d'activité optique dextrogyre. La solution à 2 % dans l'alcool à 95° examinée au polarimètre au tube de 2 dm. en lumière monochromatique jaune du sodium à la température de + 20°C, détermine une déviation : $A = + 26'$.

soit un pouvoir rotatoire spécifique :

$$\alpha_D = + 10^{\circ}82 \text{ pour le sel cristallisé à } 4 \text{ OH}^2,$$

$$\alpha_D = + 12^{\circ}03 \text{ pour le sel anhydre.}$$

dans ces conditions expérimentales.

Propriétés chimiques :

La solution aqueuse présente les réactions générales des alcaloïdes. C'est ainsi qu'elle donne avec le réactif Iodo-Ioduré de Bouchardat un précipité brun, avec le réactif de Mayer-Valser (iodo mercurate acide de potassium) un précipité blanc-crème, avec le Tanin un précipité blanc floconneux, avec l'acide picrique un précipité jaune cristallin. Elle ne fournit pas de réaction avec le ferrocyanure de potassium, en raison de sa concentration insuffisante sans doute. La limite de sensibilité de la réaction est en effet de 1 % (1). Comme le camphocarbonate de strychnine n'est soluble qu'à raison de 1 % environ, la solution ne contient que 0.55 % de strychnine, ce qui est insuffisant pour produire un précipité.

L'eau de chlore en grand excès détermine un précipité blanc de strychnine trichlorée.

La strychnine est mise encore en évidence par d'autres réactions spécifiques = la réaction de Malaguin-Denigés (2), la réaction de Tafel (3), qui reposent sur l'action des oxydants ou du chlorure ferrique sur l'hydrostrychnine obtenue par action de l'hydrogène naissant sur la strychnine contenue dans la solution.

Une parcelle du sel analysé donne à sec sur un verre de montre la coloration violette spécifique avec une trace de réactif de Mandelin au sulfovanadate d'ammonium. Cette coloration vire au rose par addition d'eau.

Un fragment de cristal du même sel se dissout sans coloration immédiate dans une goutte d'acide sulfurique concentré, sur un verre de montre. Un trait

(1) LEBEAU et COURTOIS, loc. cit. p. 900.

(2) FONZES-DIACON, *Toxicologie* 5^e édit. p. 352.

(3) Tafel, (Lieb. ann. T. CCCI p. 307 (1898).

tracé sur la gouttelette de solution à l'aide d'un cristal de bichromate de potassium détermine une traînée de coloration violette.

La solution aqueuse d'autre part donne avec quelques gouttes d'une solution diluée de chlorure ferrique la coloration vert bleuâtre, virant de suite au vert sale, due à l'acide camphocarbonique.

Mais la coloration est d'un beau vert émeraude stable si on opère en solution dans l'alcool méthylique.

ANALYSE

A) détermination de l'eau de cristallisation.

a) sur le sel obtenu dans l'alcool à 70°.

Une prise d'essai de 1 gr. 227 de sel finement pulvérisé est abandonnée pendant 24 heures dans un exsiccateur de Scheibler dans l'air sec en présence d'acide sulfurique. La perte d'eau d'interposition, déterminée par une pesée effectuée au bout de ce temps est de 22 mgr.

Le sel desséché (1 gr. 205) est alors traité pendant 6 heures jusqu'à poids constant, dans l'appareil à dessiccation de M. Bouillot (v. plus haut), à la température de + 60°, sous un courant très lent (1 bulle à la seconde) de gaz carbonique sec, à la pression réduite aux environs de 40 mm. de mercure. La perte subie est de 141 mgr.

La perte théorique calculée pour le sel cristallisé avec 4 mol. d'eau serait de 144 mgr.

b) sur le sel obtenu dans le chloroforme :

Dans les mêmes conditions expérimentales, une prise d'essai de 530 mgr. ne subit qu'une perte insignifiante de six milligrammes, ce qui permet de le considérer comme anhydre.

B) détermination de l'acide camphocarbonique :

a) par volumétrie :

L'opération porte sur une prise d'essai de 265 mgr. ($\frac{1}{2}$ poids mol. théorique) de sel anhydre provenant de la dessiccation du sel cristallisé dans l'alcool (éch. 1) et sur un poids égal de sel anhydre provenant du produit obtenu au sein du chloroforme (éch. 2).

Chaque échantillon est dissous dans 10 cmc. exactement mesurés de solution décimorale d'acide sulfurique et 20 cmc. d'alcool à 95° neutre. Le titrage est effectué en présence de phtaléine du phénol par la soude décimorale.

Voici les résultats de ces opérations :

Ech. N° 1. — Nombre de cmc. de solution	
alcaline employés	14,8
Nombre de cmc. de solution alcaline	
correspondant à l'acide camphocar-	
bonique de la prise d'essai =	4,8
Poids de l'acide camphocarbonique de	
la prise d'essai : $\frac{4,8 \times 196}{10.000}$ =	94,08
Poids théorique calculé : $\frac{196}{2}$ =	98 mgr.
Ech. N° 2. — Nombre de cmc. de solution	
alcaline employés	14,6
Nombre de cmc. de solution alcaline	
correspondant à l'acide camphocar-	
bonique de la prise d'essai =	4,6
Poids de l'acide camphocarbonique de	
la prise d'essai : $\frac{4,6 \times 196}{10.000}$ =	90 mgr.

$$\text{Poids théorique calculé : } \frac{196}{2} = \dots\dots 98 \text{ mgr.}$$

b) par pesée : 0 gr. 50 de sel desséché d'une part (Ech. N° 1) et 0 gr. 50 de sel « chloroformique » d'autre part (Ech. N° 2) sont traités en solution dans 50 cmc. d'eau distillée dans une ampoule à décantation par 10 cmc. de solution normale d'acide chlorhydrique. L'acide camphocarbonique libéré est extrait par trois agitations et décantations successives, avec chaque fois 10 cmc. de chloroforme. Les solutions chloroformiques sont recueillies dans un cristalliseur taré, évaporées et le résidu est pesé.

Voici les résultats obtenus :

	Ech. N° I	Ech. N° II
Poids théorique d'acide camphoc. par prise		0.1850
Poids trouvé	0.1823	0.1814
Différence en moins	0.0027	0.0036

C) Détermination de la strychnine :

Le dosage de la strychnine a permis de faire quelques constatations intéressantes.

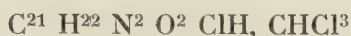
L'extraction de l'alkaloïde par un alcali et son entraînement par le chloroforme où il est très soluble (1/6) (1) présente une cause d'erreur en excès.

En effet, la strychnine — de même que la brucine — contracte avec le chloroforme une combinaison que la température de + 110° ne dissocie pas.

Trowbridge (2) obtient un chloroformate de strychnine en chauffant ces deux corps à + 120° en tubes scellés.

(1) LEBEAU et COURTOIS, loc. cit. p. 899.

(2) TROWBRIDGE. Ueber das Verhalten des Iodoforms und Chloroforms gegen Strychnin (*Arch. der Pharm.* 237, p. 624) 1899.



La formule en est donc de 1 mol. de chloroforme pour 1 mol. d'alcaloïde.

Blancher (1) a constaté également qu'il se forme un chloroformate de brucine. Lachaise (2) étudie ces combinaisons, tente sans succès de les décomposer à $+ 110^\circ$, constate leur dissociation extrêmement lente, cessant du reste après un certain temps. Il subsiste alors un complexe chloroformique stable et la strychnine fixe ainsi 4 % de chloroforme, tandis que la brucine en fixe 10 %.

L'auteur étudie alors différents mélanges éthéro-chloroformiques et établit par le calcul un tableau de correction.

J'ai procédé à divers essais d'extraction de la strychnine d'un sel témoin :

0 gr. 603 de sulfate de strychnine sont soumis pendant deux heures à la dessiccation à l'étuve à $+ 100^\circ$. La perte de poids subie après ce temps est de 55 mgr. Après un second séjour à l'étuve dans les mêmes conditions, la prise d'essai garde un poids constant et la perte totale s'élève à 62 mgr. Elle serait théoriquement de 63 mgr pour le sulfate de strychnine officinal cristallisé à 5 OH².

L'alcaloïde est alors mis en liberté. En raison de la solubilité de la strychnine dans un excès d'ammoniaque tant que l'alcaloïde n'est pas passé à l'état cristallin (3), l'alcali choisi pour libérer la strychnine est la soude.

Le sel desséché (541 mgr.) renferme 422 mgr. de base. Il est dissous dans 30 cmc. d'eau distillée, exac-

(1) BLANCHER, loc. cit.

(2) LACHAISE, loc. cit.

(3) OGIER et KOHN-ABREST. *Chimie toxicologique*. T. II, p. 259.

tement mesurés. Cette solution est répartie en trois parts égales de 10 cmc. chacune en trois petites ampoules à décantation et chaque part est additionnée de 3 cmc. de solution normale de soude. L'épuisement est pratiqué :

dans l'ampoule A par le chloroforme pur, à raison de 60 cmc. employés en trois fois. Après vives agitations, repos et décantation, les solutions chloroformiques sont recueillies dans un cristalliseur taré, évaporées, et le résidu est pesé.

Son poids est de..... 147 mgr.

dans l'ampoule B par le mélange qu'indique le Codex 1908 pour l'extraction des alcaloïdes de la noix vomique en vue de leur dosage volumétrique, soit 20 cmc. de chloroforme et 100 cmc. d'éther :

le résidu pèse..... 142 mgr.

dans l'ampoule C par le mélange :

Benzène 50 cmc. + chloroforme 25 cmc. + éther 100 cmc :

le résidu pèse..... 139 mgr.

Le poids théorique du résidu serait $\frac{422}{3} = 140,6$

Il paraît plus conforme aux règles d'interprétation de la technique analytique de considérer comme exacte la détermination C qui n'est pas entachée d'erreur en excès.

Aussi est-ce le mélange dissolvant utilisé dans cette détermination qui servira pour *le dosage de la strychnine* du camphocarbonate.

Application :

I. Sel privé d'eau de cristallisation.....	0 gr. 530
Poids de strychnine théorique.....	0 gr. 334
Poids de strychnine trouvé.....	0 gr. 331
Différence (en moins).....	0 gr. 003

II. Sel anhydre préparé au sein du chloroforme	0 gr. 530
Poids de strychnine théorique.....	0 gr. 334
Poids de strychnine trouvé.....	0 gr. 329
Différence (en moins).....	0 gr. 005

Il y avait lieu de vérifier que, malgré sa solubilité dans le chloroforme, le camphocarbonate de sodium formé au cours de la décomposition du sel d'alcaloïde n'était pas entraîné par ce solvant.

M. Picon indique (1) que le camphocarbonate de sodium est soluble à raison de 32,3 % dans l'eau et 3,7 % dans le chloroforme.

0 gr. 20 d'acide camphocarbonique en solution aqueuse sont neutralisés par la soude. Le liquide est soumis, dans une ampoule à décantation, à l'épreuve de l'extraction par un mélange de formule identique à celui qui a servi pour le dosage de la strychnine. Après évaporation du mélange, il n'y a qu'un résidu négligeable. Donc le mélange solvant n'entraîne pas de camphocarbonate de sodium.

DOSAGE DE LA STRYCHNINE PAR LA METHODE SILICOTUNGSTIQUE

Ce dosage est effectué en suivant les précisions de technique apportées par Stuber et Kljatschkina (2) et par Kljatschkina et Strugadski (3). D'après ces auteurs, les meilleures conditions pour obtenir un précipité intégral, insoluble et facile à filtrer sont d'opérer sans chauffer, en employant strictement la quantité de réactif nécessaire sans excès, et en maintenant l'acidité du milieu et des eaux de lavage à 1 % en ClH.

(1) M. PICON, (J. P. C. 1931, 8^e sér. T. XIII N^o 4, p. 185).

(2) (3) loc. cit.

Une prise de 0 gr. 481 mgr. de camphocarbonate anhydre de strychnine, contenant théoriquement 303 mgr. de strychnine, est dissoute dans 100 cmc. d'eau distillée acidulée à 1 % par ClH et la strychnine est précipitée par la quantité strictement nécessaire de solution aqueuse à 5 % d'acide silicotungstique. Le précipité se dépose. Vingt heures environ plus tard, le liquide surnageant — qui ne trouble plus par addition d'une trace de réactif — est décanté sur un filtre Durieux sans plis N° 128 à cendres négligeables, placé dans un entonnoir à 60° d'angle disposé sur une fiole à filtration rapide par la trompe. Le filtre est renforcé à sa pointe par deux épaisseurs de tarlatane. Le précipité est lavé avec 750 cmc. d'eau à 1 % chlorhydrique puis entraîné sur le filtre. Le liquide de filtration ne présente plus qu'un louche imperceptible avec une goutte de solution à 1 % de sulfate de strychnine. Puis le filtre, débarrassé de sa tarlatane et desséché à l'étuve à + 110° pendant 2 heures, est incinéré dans un petit creuset de quartz sans dépasser le rouge sombre. Le poids du résidu, après refroidissement, est de 724 mgr. Le coefficient à utiliser pour le calcul de l'alcaloïde entraîné par ce poids d'anhydride 12 WO_3 , SiO_2 , et déterminé par les auteurs précités, est :

$$\frac{334 \times 3.5}{2844} = 0.411$$

Le poids de strychnine est donc :

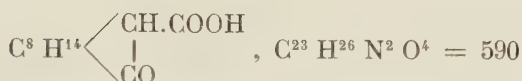
$$724 \times 0.411 = 297 \text{ mgr. } 5$$

Le poids théorique serait : 303 mgr.

De ces différentes analyses, il résulte que l'on peut attribuer au camphocarbonate de strychnine cristallisé au sein de l'alcool à 70° la formule :



V. — Préparation et étude du Camphocarbonate de Brucine.



$$\% = \text{C}^{11} \text{H}^{16} \text{O}^3 = 33,22; \text{C}^{23} \text{H}^{26} \text{N}^2 \text{O}^4 = 66,78$$

Le sel de Brucine est obtenu par la combinaison de $\frac{1}{100}$ e de molécule d'acide camphocarbonique ($F = + 128^\circ$) (1 gr. 96) en solution dans l'alcool absolu (20 cmc.) avec $\frac{1}{100}$ e de molécule (3 gr. 94) de Brucine anhydre ($F = + 176^\circ$) purifiée, dissoute dans 50 cmc. du même solvant.

La brucine est exempte de strychnine, ce qui est vérifié par l'absence de trouble de sa solution aqueuse chlorhydrique avec l'eau de chlore ou le ferrocyanure de potassium à 10 % (1), (2). Elle a été purifiée par recristallisation dans l'alcool absolu. Cette vérification et cette purification sont nécessaires car la brucine est fréquemment souillée par des traces de strychnine (3).

La Brucine purifiée est desséchée dans le vide à la température de $+ 85^\circ + 90^\circ$ jusqu'à poids constant.

(1) DUJARDIN. Loc. cit. p. 25.

(2) WURTZ. *Dict. de chimie*, 2^e supp^t X^e fascic. p. 796.

(3) HANRIOT. (*Bull. soc. chim.* 2. 41. 233).

La solution alcoolique de camphocarbonate de brucine est évaporée sous une cloche dont l'atmosphère est desséchée par l'acide sulfurique, à l'obscurité.

Le sel cristallise anhydre, en aiguilles soyeuses incolores, à légère odeur de camphre, de saveur très amère.

Propriétés physiques :

Il est très soluble dans l'eau (1/10 env.). Cette solution est neutre au tournesol.

Il est également très soluble dans l'alcool, moins soluble dans l'éther.

Il fond à $+ 99^{\circ}$ (bain de mercure, non corrigé) puis se décompose en se boursoufflant.

Son pouvoir rotatoire en solution à 2% dans l'alcool à 95° , à $+ 20^{\circ}$ C est de $\alpha_D = + 6^{\circ}65$.

soit une déviation de $+ 16'$ dans les conditions expérimentales (lumière jaune du sodium et tube de 2 d^m).

Propriétés chimiques :

Sa solution aqueuse présente les réactions générales des alcaloïdes. Elle présente également la réaction spécifique de la brucine = l'acide azotique détermine la coloration rouge cacothélique.

La solution en alcool méthylique donne avec le chlorure ferrique dilué la coloration vert émeraude de l'acide camphocarbonique.

Analyse :

La détermination de l'eau de cristallisation est effectuée selon la technique précitée. La perte de poids est négligeable.

Prise de sel : 0 gr. 274 ; après 24 h., Scheibler : 0,271 ; après 8 h. exsiccateur : 0,270.

A. — *Détermination de l'acide camphocarbonique.*

a) (Méthode de Barthe) :

En opérant sur 0 gr. 590 de sel desséché, il a fallu
19 cmc. 8 de soude $\frac{N}{10}$.

Le poids d'acide camphocarbonique de la prise
d'essai $\frac{(poids\ moléculaire)}{1000}$ est donc de : $\frac{9,8 \times 196}{10.000} =$
192 mgr. (au lieu de 196 mgr.).

b) Méthode pondérale. La solution aqueuse de 0 gr. 590 de sel desséché est additionnée de 10 cmc. de ClH N. L'extraction de l'acide est effectuée par 60 cmc. de chloroforme utilisés en trois fois. Le résidu d'évaporation est de 193 mgr.

B. — *Détermination de la Brucine.*

En raison des difficultés que présente l'extraction par le chloroforme et qui sont signalées plus haut, c'est la méthode silicotungstique selon Kljatschkina et Strugadski (1) qui est seule utilisée.

Afin de préciser le coefficient proposé par ces auteurs, j'ai procédé auparavant à un dosage témoin au moyen de la brucine purifiée et desséchée.

Une prise d'essai de 0 gr. 394 de cette brucine est dissoute dans 100 cmc de solution chlorhydrique à 1 %.

La brucine est précipitée à la température ambiante par la quantité strictement nécessaire de solution à 5 % d'acide silicotungstique. Toutes opérations effectuées, le poids du résidu est de 806 mgr.

(1) KLJATSCHKINA et STRUGADSKI. Loc. cit.

Calcul du poids 12 WO^3 , SiO^2 , en tenant compte de la formule

12 WO^3 , SiO^2 , 2 OH^2 , 3.5 brucine
c'est-à-dire en appliquant le coefficient :

$$\frac{394}{0.4849} = \frac{394 \times 3,5}{2844} = 0.4849$$

$= 812 \text{ mgr. au lieu de } 806 \text{ mgr. trouvé}$

D'autre part, le calcul de la brucine contenue dans la prise d'essai conduit au résultat suivant :

$$806 \times 0.4849 = 390 \text{ mgr. 8 au lieu de } 394 \text{ théorique}$$

On peut donc admettre la formule proposée et le coefficient qui en découle.

Application :

I. — Prise d'essai de camphocarbonate de brucine desséché : 0 gr. 200.

12 WO^3 , SiO^2 obtenu : 270.

Brucine trouvée : $270 \times 0.4849 = 130 \text{ mgr. 9.}$

Brucine théorique : $\frac{394 \times 200}{590} = 133 \text{ mgr.}$

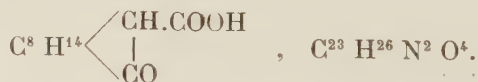
II. — Prise d'essai de camphocarbonate de brucine desséché : 0 gr. 367.

12 WO^3 , SiO^2 obtenu : 501 mgr.

Brucine trouvée : $501 \times 0.4849 = 242 \text{ mgr. 9.}$

Brucine théorique : $\frac{394 \times 367}{590} = 245 \text{ mgr.}$

Les résultats de ces analyses permettent d'attribuer au camphocarbonate de brucine préparé dans les conditions décrites la formule :



VI. — Préparation et étude des Camphocarbonates de Spartéine.

Camphocarbonate basique : $C^8 H^{14} \left\langle \begin{array}{c} CH.COOH \\ | \\ CO \end{array} \right.$, $C^{15} H^{26} N^2, 3 OH^2$

% = $C^{11} H^{16} O^3 = 40,49$; $C^{15} H^{26} N^2 = 48,34$; $OH^2 = 11,17$

Camphocarbonate neutre : $\left[C^8 H^{14} \left\langle \begin{array}{c} CH.COOH \\ | \\ CO \end{array} \right. \right]^2$, $C^{15} H^{26} N^2$
= 626

% = $C^{11} H^{16} O^3 = 62,61$; $C^{15} H^{26} N^2 = 37,39$

Préparation :

Ces sels n'ont pu être obtenus à l'état cristallisé par l'action directe de l'acide sur l'alcaloïde. Diverses tentatives ont été effectuées dans des conditions différentes et sont restées infructueuses.

1^{er} essai : $\frac{1}{100}$ P. M. d'acide camphocarbonique soit

1 gr. 96 sont dissous dans 30 cmc. d'alcool à 80° et on

leur ajoute $\frac{1}{200}$ P. M. de spartéine pure incolore dis-

soute dans la même quantité du même solvant.

Le mélange est abandonné dans le vide sulfurique profond à la température ordinaire. Après plusieurs semaines (36 jours), un sirop épais reste au fond du récipient sans que la moindre cristallisation appa-

raisse. Le produit primitivement incolore s'est coloré en brun et exhale une forte odeur de spartéine.

2^e essai : $\frac{1}{100}$ P. M. d'acide camphocarbonique (1 gr. 96) en solution dans 30 cmc. d'alcool à 80° sont additionnés de $\frac{1}{100}$ P. M. (2 gr. 34) de spartéine pure

incolore, en solution dans 30 cmc. d'alcool à 80°. L'évaporation est effectuée comme précédemment. Après le même temps, il apparaît des cristaux jaunes en étoiles radiées mais il reste néanmoins un liquide huileux à forte odeur de spartéine et de camphre, de saveur à la fois camphrée et très amère.

Les cristaux séparés du liquide huileux sont essorés et desséchés dans le vide sulfurique puis mis en flacon. Peu de jours après, au moment où il allait être procédé à leur analyse, les cristaux ont acquis une coloration brune ; il se sépare un liquide huileux. Afin de rétablir la combinaison qui paraît se dissocier, le mélange est repris par éther + acétone en parties égales. Mais il y est insoluble. Il est repris alors par l'alcool à 80° dont l'évaporation n'abandonne guère que de la spartéine impure.

Le produit est donc décomposé.

D'autres essais ont été tentés en opérant à chaud, à une température inférieure à 50°, puis en opérant dans le chloroforme, dans l'alcool méthylique, dans l'éther. Ils conduisent à des résultats aussi négatifs.

Mais il est possible d'obtenir les sels de spartéine incolores et cristallisés en opérant par double décomposition entre une solution aqueuse de sulfate de spartéine et une solution aqueuse de camphocarbonate de baryum. L'inconvénient de cette manipulation est la faible solubilité de celui-ci dans l'eau dont il faut 300 cmc. pour en dissoudre un poids correspondant à

$\frac{1}{100}$ P. M. d'acide, soit en 2 gr. 63. Il en résulte que

l'évaporation du solvant est très longue et qu'au cours de cette opération, le sel peut être altéré par hydrolyse ou par oxydation. J'ai donc effectué l'évaporation dans le vide sulfurique profond. Il aurait été souhaitable de pouvoir utiliser un solvant plus volatil, tel que l'alcool éthylique de titre élevé, mais le camphocarbonate de baryum ne se dissout que peu dans ce milieu et il faut abaisser le titre alcoolique jusqu'à 20° pour obtenir une solution qui ne soit pas trop diluée.

Le camphocarbonate de baryum est obtenu en solution par la neutralisation d'une solution aqueuse titrée d'acide camphocarbonique (1 gr. 96/250 cmc.) par de l'eau de baryte en présence de phtaléine. Cet indicateur a été choisi après des essais comparatifs à l'aide de phtaléine, d'hématoxyline et de tournesol. Le virage avec l'hématoxyline n'est pas net. Le virage en présence de phtaléine s'effectue pour les mêmes quantités d'acide et de base en présence que pour le tournesol. Mais le virage au rose est beaucoup plus facile à saisir que le changement de teinte du tournesol.

Toutefois la neutralisation en présence d'un indicateur coloré a un inconvénient : le sel obtenu à l'aide du camphocarbonate de baryum ainsi préparé n'est pas pur, car il retient un peu de matière colorante.

Aussi, la difficulté est-elle tournée de la façon suivante :

Une première opération en présence d'indicateur permet de calculer la quantité d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser un poids donné d'acide.

Une seconde opération sans indicateur est effectuée en tenant compte du résultat précédent, et c'est cette

seconde solution qui sert à la précipitation des sels de sparteine.

Cette préparation est effectuée en utilisant des poids de sulfate de sparteine calculés suivant les équivalences moléculaires afin d'obtenir le sel basique et le sel neutre.

Le sulfate de sparteine cristallise avec 5 OH₂.

Afin d'éviter la dissociation préalable du sel employé, cette vérification a été effectuée une fois pour toutes et il est tenu compte de cette valeur en vue de cristallisation pour le calcul du poids du sel à employer.

C'est ainsi que, pour préparer le camphocarbonate basique, il sera employé pour une solution de sel de baryum correspondant à 1 gr. 36 d'acide une solution dans l'alcool à 40° de 4 gr. 22 de sulfate de sparteine contenant 2 gr. 34 de base — et pour le camphocarbonate neutre on utilisera le même poids de sulfate de sparteine pour le double du poids moléculaire de l'acide.

Le sulfate de baryum précipite. On filtre. On s'assure que le filtrat ne précipite ni par le chlorure de baryum (BaCl₂) ni par l'acide sulfurique dilué. On évapore sous une cloche dans le vide sulfurique à 10°.

Les sels cristallisent au bout d'un mois environ. Après dissociation, les cristaux sont introduits dans des ampoules de verre dont l'atmosphère est purgée d'air et remplacée par de l'oxyde de carbone sec. Les ampoules sont scellées.

Cette précaution est nécessaire pour assurer la conservation des produits obtenus qui, à l'air, ne tarderaient pas à jaunir et à se dissocier en sparteine liquide et en acide camphocarbonique plus ou moins dissocié.

Propriétés physiques :

Les sels cristallisés sont incolores, en plaques translucides, nacrées. Le sel neutre est anhydre, le sel basique retient trois molécules d'eau de cristallisation.

Ils ont une odeur aromatique de camphre et de spartéine. Leur saveur est amère et brûlante. Le point de fusion ne peut être déterminé : il se décomposent à $+ 50^{\circ}$ avant de fondre.

Ils sont très solubles dans l'eau. Cette solution s'altère à l'air en jaunissant. Mais en ampoules scellées, la solution se conserve bien et la détermination du pouvoir rotatoire effectuée sur le contenu de ces ampoules six mois après leur préparation n'a pas révélé la dissociation du sel dissous.

La solution récente du sel basique est neutre au tournesol. Elle devient alcaline si on l'abandonne à l'air par suite de mise en liberté de spartéine et dissociation de l'acide avec perte de CO^2 . Celle du sel neutre est acide au tournesol et conserve son acidité.

Ils sont solubles dans l'huile d'olive neutre, mais non dans l'huile de paraffine, solubles dans l'alcool, dans l'éther, le benzène et le chloroforme.

Ils sont doués d'activité optique.

Le camphocarbonate neutre en solution aqueuse à 2 % donne, dans les conditions expérimentales déjà exposées, une déviation dextrogyre : $A = + 1^{\circ}35'$,

soit : $\alpha_D = + 39^{\circ} 50$.

Dans les mêmes conditions, le sel basique exerce une déviation : $A = + 30'$.

soit :

$$\alpha_D \text{ (sel à 3 OH}^2\text{)} = + 12^{\circ}50.$$

$$\alpha_D \text{ (sel anhydre)} = + 14^{\circ}97.$$

Propriétés chimiques :

La solution aqueuse de l'un et de l'autre sel donne les réactions générales des alcaloïdes ; la solution méthylique présente la réaction spécifique de l'acide camphocarbonique. Sur les sels eux-mêmes, on peut caractériser la spartéine par :

la réaction de Grandval et Valser, au sulfhydrate d'ammoniaque qui donne une coloration rouge orangé (1).

La réaction de Bernheimer est également positive (2) = une solution dans l'éther de camphocarbonate neutre ou basique de spartéine donne avec une solution étherée d'iode un précipité noir mordoré de periodure de spartéine qui cristallise dans l'alcool en aiguilles vertes.

Analyse — I. — *Sel basique.*

A. — Détermination de l'eau de cristallisation :

Pour effectuer la dessiccation du sel analysé, il faut opérer à une température maxima de + 50°. Dès + 55° + 60°, il y a décomposition et la spartéine distille dans tout l'appareil. L'opération est conduite pendant 8 heures jusqu'à poids sensiblement constant.

Prise d'essai	0 gr. 792
Après 24 heures dans l'air sec.....	0 gr. 783
Après 8 heures dans l'exsiccateur CO ²	0 gr. 699
Perte de poids.....	0 gr. 084
Perte calculée pour 3 OH ²	0 gr. 087

(1) GRANDVAL et VALSER, (J. P. C. 5^e sér. XIV, p. 65), 1885.

(2) BERNHEIMER, (*Deutsch. chim. Ges.* T. 17, p. 423), 1885.

B. — Détermination de l'acide camphocarbonique :

a) par volumétrie :

Sel anhydre.....	0 gr. 430
Soude $\frac{N}{10}$ = 19 cc. 6 Acide.....	0 gr. 188
Poids de l'acide théorique.....	0 gr. 196

b) pondérale : même prise d'essai Poids

trouvé	0 gr. 192
--------------	-----------

II. — *Sel neutre.*

A. — Détermination de l'eau de cristallisation :

Prise d'essai.....	0 gr. 4125
Après 24 heures dans l'air sec.....	0 gr. 4118
Après 8 heures à l'exsiccateur à CO ²	0 gr. 4100
Perte de poids.....	0 gr. 0018

B. — Détermination de l'acide camphocarbonique :

a) volumétrie :

Prise d'essai.....	0 gr. 626
--------------------	-----------

On opère ici avec 20 cmc. de solution acide $\frac{N}{10}$ puis-
qu'il doit y avoir théoriquement deux molécules
d'acide camphocarbonique. Il faut employer 39 cmc. 7

de soude $\frac{N}{10}$.

Acide camphocarbonique trouvé.....	386 mgr. 12
— — — — — théorique...	392 mgr.

b) pondérale :

Le résidu de l'évaporation du chloroforme est de
388 mgr.

III. — Détermination de la spartéine :

Il n'est pas possible d'utiliser la méthode par pesée directe pour un alcaloïde liquide et volatil comme la spartéine.

L'analyse a donc été conduite par la méthode silicotungstique en utilisant les précisions apportées par Jean Hirt (1) et que des expériences personnelles ont corroborées. Voici le résultat de celles-ci :

Une solution décimormale de sulfate de spartéine à 5 OH² est préparée en dissolvant 4 gr. 22 de ce sel dans 100 cmc. d'eau distillée.

Dans quatre vases à précipités de 250 cmc. A, B, C, D, on introduit 10 cmc. (0 gr. 422) de la solution ci-dessus.

Il est effectué ensuite des additions d'eau acidulée par l'acide sulfurique à des titres variables afin d'obtenir des milieux d'acidités différentes dont le pH a été déterminé par colorimétrie :

Quantité de solution de sulf. de spartéine	Composition du milieu	Volume total	Titre du milieu (en SO ₄ H ²)	pH
A — 10 cmc (0gr 422)	SO ⁴ H ² N = 40 cmc Eau = 60 cmc	100	2 %	1,2
B — 10 cmc (0gr 422)	SO ⁴ H ² N = 20 cmc Eau = 80 cmc	100	1 %	3,8
C — 10 cmc (0gr 422)	SO ⁴ H ² N = 10 cmc Eau = 90 cmc	100	0,5 %	4,8
D — 10 cmc (0gr 422)	Eau neutre = 90 cc.	100	0 %	6,7

Dans chacune des solutions A, B, C, D, placées sur le couvercle fermé du B. M. bouillant, on introduit de la solution aqueuse à 5 % d'acide silicotungstique jusqu'à cessation de précipité. En A et en B, la formation

(1) Jean HIRT. (Loc. cit.), p. 79 et p. 83.

du précipité est immédiate. Il est lourd et se rassemble rapidement au fond des vases. En C, le précipité est plus floconneux et moins dense. En D, la précipitation se fait sous un aspect colloïdal.

Les solutions sont abandonnées au repos et au refroidissement pendant deux heures. Les précipités sont respectivement décantés, lavés à l'aide de 500 cmc. d'eau acidulée à 1 % en $\text{SO}^4 \text{H}^2$ jusqu'à presque totale disparition du louche donné par le filtrat avec une solution à 1 % de sulfate de spartéine. Les filtres sont calcinés selon la technique déjà décrite. Voici les résultats :

Poids de 12 WO^3 , SiO^2	Spartéine trouvée	Spartéine théorique	Différence
A = 1.434 mgr $\times 0,1645$	= 235,89 mgr	234 mgr	+ 001 mgr 89
B = 1.419 mgr $\times$ —	= 233,42 mgr	—	—000 mgr 58
C = 1.401 mgr $\times$ —	= 230,46 mgr	—	—003 mgr 54
D = 1.386 mgr $\times$ —	= 227,99 mgr	—	—006 mgr 11

Conclusions :

1) L'optimum d'acidité est 1 % en $\text{SO}^4 \text{H}^2$.

2) Le coefficient théorique de 0.1645 correspondant à la formule 12 WO^3 SiO^2 , 2 spart. est applicable.

Application :

A. — *Sel basique* :

Pesée de 0 gr. 269 de sel anhydre :

Résidu de 12 WO^3 , SiO^2 = 849 mgr.

Spartéine trouvée : $849 \times 0.1645 = 139$ mgr. 66.

Spartéine théorique : $\frac{234 \times 269}{430} = 140$ mgr.

B. — *Sel neutre* :

a) Pesée de 0 gr. 626 de sel.

Résidu de 12 WO^3 , SiO^2 = 1 gr. 4465.

Spartéine trouvée : $1.4465 \times 0.1645 = 237$ mgr. 94.

Spartéine théorique : 234 mgr.

L'erreur en excès doit provenir de ce que la calcination a été effectuée sur un précipité trop abondant. M. Kohn-Abrest recommande (1) d'opérer sur de faibles quantités. Elle peut provenir aussi de ce que le filtre était encore trop humide quand il a été calciné.

Malgré les remarques de M. Hirt (2) qui, s'autorisant de l'exemple d'Yvon, conseille de supprimer la dessiccation du filtre à 100° avant la calcination, il m'a paru préférable d'effectuer cette opération, surtout lorsque l'on traite une quantité un peu importante d'alcaloïde. En effet, au cours de la calcination, le résidu se moule en une masse dure qu'il est nécessaire de réduire à plusieurs reprises avec l'extrémité d'un agitateur bien sec, et les cendres se font mal.

b) Une seconde opération a été effectuée à partir d'un poids moindre de camphocarbonate et le filtre a été desséché pendant 2 heures à + 100° avant la calcination.

Résultats :

Poids de la prise d'essai	0 gr. 313
Résidu de la 12 WO ³ , SiO ²	0 gr. 707
Spartéine trouvée	116 mgr. 30
Spartéine théorique	117 mgr.

Obs. — I) Le dépôt des silicotungstates s'est effectué en deux heures, sauf pour le vase d'expérience D où il s'est mal effectué en 24 heures.

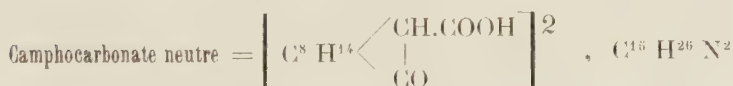
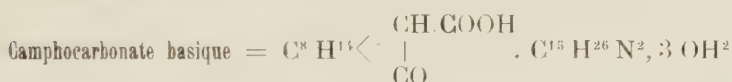
II) A la fin du lavage par l'eau acidulée, les filtrats présentent encore un léger louche par l'addition de quelques gouttes de solution à 1 % de sulfate de spartéine, indiquant la présence d'un léger excès silicotungstique.

(1) OGIER et KOHN-ABREST. *Chimie Toxicologique*. T. II, p. 121.

(2) J. HIRT. (Loc. cit. p. 97.

Mais la sensibilité de la spartéine est telle pour ce réactif $\frac{1}{500.000}$ (1) qu'un lavage assez prolongé pour faire disparaître jusqu'aux dernières traces d'acide silicotungstique aurait sans doute pour inconvénient de provoquer la perte d'une partie du silicotungstate de spartéine dont l'insolubilité n'est peut-être pas absolue.

Les conclusions des analyses ci-dessus permettent d'attribuer aux sels de spartéine les formules :



(1) JAVILLIER. (B. S. P. 1919. XVII, p. 315).

VII. — Préparation et Etude du Camphocarbonate de Morphine.



$$^{90} = \text{C}^{11} \text{H}^{16} \text{O}^1 = 39.28; \text{C}^{17} \text{H}^{19} \text{NO}^3 = 57.12; \text{OH}^2 = 3.60$$

Ce sel est obtenu par l'action de l'acide camphocar-bonique sur la morphine pure dissoute dans un sol-vant convenablement choisi.

La pureté de la morphine est éprouvée par sa solu-bilité intégrale dans la soude (absence de narcotine).

Après avoir essayé, sans obtenir de bons résultats, l'alcool amylique et le chloroforme, j'ai choisi l'alcool éthylique à 80° chauffé à + 50° + 60° pour dissoudre l'alcaloïde.

La détermination de la teneur en eau de la mor-phine employée est effectuée par dessiccation durant 2 heures à l'étuve à + 110°.

0 gr. 20 de morphine perdent dans ces conditions 11 milligrammes de poids, c'est-à-dire exactement l'équi-valent théorique de l'eau de cristallisation :

$$\frac{20 \times 18}{303} = 1,1$$

Cette vérification étant effectuée, 6 gr. 06 de mor-phine non déshydratée (afin d'éviter l'altération tou-jours possible par la chaleur) soit $\frac{2}{100}$ P. M. sont dis-sous dans 300 cmc. d'alcool à 80° chauffé à + 50°

+ 60°. Puis on ajoute 3 gr. 92 ($\frac{2}{100}$ P. M.) d'acide

camphocarbone dissous dans 20 cmc. d'alcool à 95°. Le mélange alcoolique est abandonné au frais et à l'obscurité à l'évaporation spontanée. Le camphocarbone de morphine cristallise. Les cristaux sont séparés, essorés, desséchés.

Propriétés physiques :

Les cristaux de camphocarbone de morphine appartiennent au système rhombique. Ce sont des prismes volumineux, pouvant atteindre 2 cm., incolores (mais jaunissant à la longue), brillants, inodores, à saveur amère et à la fois camphrée.

Leur point de fusion est + 124° (Bain de mercure non corrigé).

La déviation lévogyre occasionnée par une solution à 1 % dans l'alcool à 95° est :

$$A = - 34'$$

$$\text{soit : } \alpha_D \text{ (sel à 1 OH}^2\text{)} = - 28^{\circ}30.$$

$$\alpha_D \text{ (sel anhydre)} = - 29^{\circ}46.$$

Le camphocarbone de morphine est peu soluble dans l'eau (1 %). Cette solution est neutre au tournesol. Il est peu soluble dans l'alcool éthylique, davantage dans l'alcool méthylique, presque insoluble dans l'éther, peu soluble dans l'éther acétique, insoluble dans l'huile d'olive, dans l'huile de paraffine, soluble à 1 % dans l'alcool amylique à la température de + 70°, à peine soluble dans le chloroforme, insoluble dans le benzène.

Propriétés chimiques :

La solution aqueuse donne les réactions générales des alcaloïdes. On y caractérise la morphine par quel-

ques-unes de ses réactions spécifiques : réduction de l'acide iodique, du ferricyanure de potassium. Sur le sel lui-même, on effectue la réaction de Frødhe au sulfomolybdate, de Denigès (1) par l'eau oxygénée et le sulfate de cuivre ammoniacal.

La solution du sel dans l'alcool méthylique additionnée de quelques gouttes de solution diluée de perchlorure de fer, donne tout d'abord une coloration bleue due à la morphine, puis la coloration vert émeraude de l'acide camphocarbonique qui domine la réaction. La solution dans l'alcool amylique se colore en vert mousse et la coloration se rassemble dans la couche aqueuse inférieure.

Analyse :

A. — Détermination de l'eau de cristallisation :

Prise d'essai.....	0 gr. 500
Après 24 heures à l'air sec.....	0 gr. 500
Après 6 heures à l'appareil Bouillot.....	0 gr. 484
Perte	0 gr. 016

$$\text{Calculé pour } 1 (\text{OH}^2) = 18 \times 500 = 18.$$

499

B. — Détermination de l'acide camphocarbonique (méthode volumétrique) :

Prise d'essai : 0 gr. 500
Soude N/10 en cmc. : 19.8

$$\text{Soit : } \frac{9,8 \times 196}{10.000} = 192 \quad (\text{au lieu de } 196).$$

(Méthode pondérale). Le résultat obtenu est 193 mgr. 5.

(1) DENIGÈS. U. P. T. 52, p. 3 (1911). — C. R. T. CLI, p. 1062 (1910). — LEBEAU et COURTOIS. *Ph. chim.* T. II, p. 152.

C. — Détermination de la morphine :

L'isolement de la morphine à l'état basique de ses combinaisons salines est rendu difficile par la faible solubilité de cet alcaloïde dans les différents solvants non miscibles à l'eau. C'est parmi ceux-ci le chloroforme qui en dissoudrait le plus. Elle n'y est soluble, toutefois, que dans la proportion de 1 p. 2.500 à la température de 9°4 (Lebeau, T. II, p. 950). Aussi m'a-t-il paru plus pratique de séparer directement par pesée la morphine libérée de sa combinaison saline par un alcali.

Afin d'éviter l'action dissolvante bien connue de la soude et de la potasse auxquelles la morphine se combine par son groupe phénol, j'ai utilisé, comme de nombreux auteurs, l'ammoniaque.

J'ai employé cet alcali dilué et saturé de morphine et opéré par centrifugation, décantation et dessiccation la séparation de la morphine du sel analysé.

On dissout 0 gr. 25 de camphocarbonate de morphine dans 25 cmc. d'eau. On opère dans un tube à centrifuger cylindro-conique en verre Pyrex, de 35 cmc. à 40 cmc, préalablement taré. On traite par une solution d'ammoniaque saturée de morphine (1) qu'on ajoute prudemment, goutte à goutte, jusqu'à légère odeur ammoniacale (la morphine est soluble dans un excès d'ammoniaque (2)). On agite avec une baguette effilée. La morphine précipite. On place au bain-marie pendant une heure pour éliminer l'ammoniaque. On laisse déposer pendant 24 heures. On centrifuge alors à grande vitesse pendant 1/4 d'heure. Le

(1) Solution à 9 % d'ammoniaque, de densité 0.925 avec 0 gr. 20 de morphine pulvérisée. Agiter 5 minutes — (BARRAL. *Précis d'An. chim.* 2^e édit. II, p. 540).

(2) I p. 93 d'ammoniaque à 10 % — LEBEAU. *Ph. Chim.* T. II, p. 951.

culot de centrifugation se rassemble en une masse cristalline adhérant aux parois effilées de la pointe du tube.

Le liquide est décanté à l'aide d'une pissette semi-capillaire d'Ambard. Le tube et son contenu sont deséchés à l'étuve à $+ 100^{\circ}$ pendant deux heures, puis après refroidissement, pesés :

Poids de morphine hydratée.....	0.139
Morphine (hydratée) calculée pour 0 gr. 250....	0.150

Une opération témoin est effectuée avec une solution de chlorhydrate de morphine préparée en dissolvant 0 gr. 15 de la base qui m'a servi pour la préparation du camphocarbonate, à 1 OH², dans 25 cmc. d'eau légèrement chlorhydrique.

Poids de morphine hydratée.....	0.141
Morphine (hydratée) de la prise d'essai.....	0.150

Le faible écart entre les résultats obtenus permet de considérer la méthode comme applicable et le poids de morphine du camphocarbonate comme répondant au chiffre théorique.

Le dosage par l'acide silicotungstique ne m'a pas donné satisfaction. Voici le résultat de quelques expériences effectuées à ce sujet :

Bertrand a indiqué (loc. cit.) que le silicotungstate de morphine se forme avec 4 alc. pour 1 mol. d'acide.

Un poids connu (0 gr. 20) de morphine est déshydraté par séjour à l'étuve à $+ 110^{\circ}$ pendant une heure. La perte d'eau est de 11 milligrammes. Le poids de morphine anhydre est donc 0 gr. 189.

Cette morphine anhydre est dissoute dans 100 cmc. d'eau distillée acidulée par 1 % d'acide chlorhydrique et les opérations classiques de la précipitation par l'acide silicotungstique à froid, l'isolement du préci-

pité, aboutissant à la calcination de celui-ci, fournissent une masse de 0 gr. 149.

D'après la formule de Bertrand, le coefficient serait :

$$\frac{4 \times 285}{2844} = 0.4008$$

Le poids de morphine trouvé est donc de :

$$149 \times 0.4008 = 59 \text{ mgr. } 71$$

au lieu de 189 mgr. introduits dans la liqueur.

Il y a là une perte considérable dont il faut rechercher la cause dans l'insuffisante acidité du milieu.

En effet, une seconde opération permet de constater que le filtrat présente la réaction de la morphine avec le ferricyanure et que le résidu de l'évaporation de ce filtrat donne avec le réactif de Fröhde une réaction positive.

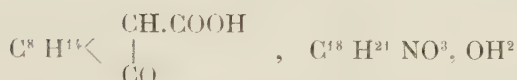
J'effectue une série d'essais — non pondéraux — en faisant varier la teneur du milieu en acide chlorhydrique : 2 %, 3 %, 4 %. Le passage de la morphine peut être constaté dans les filtrats au cours de toutes ces expériences, bien que limité au début de la filtration pour le milieu à 4 % d'acide chlorhydrique.

Quoiqu'il en soit, en présence de l'incertitude des résultats et aussi en raison de la longueur des filtrations due à l'état colloïdal du précipité, cette méthode n'a pas été poursuivie. Il sera revenu ultérieurement dans une autre publication sur les conditions de solubilité du silicotungstate de morphine.

Les résultats des analyses effectuées sur le campho-carbonate de morphine permettent de lui assigner la formule :



VIII. — Préparation et Étude du Camphocarbonate de Codeïne.



$$\% = \text{C}^{11} \text{H}^{16} \text{O}^3 = 38.20; \text{C}^{18} \text{H}^{21} \text{NO}^3 = 58.28; \text{OH}^2 = 3.50$$

La préparation de ce sel par neutralisation de la codéïne au moyen de l'acide camphocarbonique ne présente aucune difficulté. On opère sur des quantités équimoléculaires de codéïne pulvérisée, rendue anhydre par un séjour de deux heures à l'étuve à + 100°, et d'acide camphocarbonique, les deux corps étant dissous dans l'alcool à 95° et les solutions mélangées à froid.

La cristallisation s'effectue très aisément. Les cristaux obtenus sont de petits prismes incolores, à très faible odeur de camphre, de saveur très amère, retenant une molécule d'eau.

Leur point de fusion est de + 133° (Bain de mercure non corrigé).

Leur activité optique se manifeste par une déviation lévogyre de — 2°4' pour une solution aqueuse à 2 % ce qui correspond à un pouvoir rotatoire spécifique :

$$\alpha_D \quad (\text{sel à } 1.\text{OH}^2) = - 66^\circ 5$$

$$\alpha_D \quad (\text{sel anhydre}) = - 69^\circ 63$$

Le camphocarbonate de codéïne n'est que peu solu-

ble dans l'eau (2 % env.) ; il est très soluble dans l'alcool éthylique, moins soluble dans l'alcool méthylique, peu soluble dans l'éther, dans le chloroforme, le benzène, l'alcool amylique.

La solution aqueuse est neutre au tournesol. Elle donne les réactions générales des alcaloïdes. Sur le sel lui-même on peut effectuer les réactions propres à la codéïne, telles que la coloration brun verdâtre puis bleu-roi qu'elle donne avec le réactif sulfomolybdique de Fröhde, la coloration vert intense qu'elle fait prendre au réactif de Lafon (sulfosélénite d'ammonium). La solution méthylique présente la réaction propre à l'acide camphocarbonique.

Analyse :

Détermination de l'eau de cristallisation :

Poids de la prise d'essai. 0 gr. 513

Après dessiccation 0 gr. 495

Eau de cristallisation 0 gr. 018 poids théor.

Détermination de l'acide :

(Volumétrie). En opérant sur 0 gr. 40 de sel contenant théoriquement 0 gr. 153 d'acide, la détermination par la méthode volumétrique a fourni le résultat très voisin de 0 gr. 147.

(Pondérale). Sur la même prise d'essai, la détermination pondérale a fourni le résultat de 0 gr. 151.

Détermination de la base :

0 gr. 495 de sel anhydre sont dissous dans 100 cmc. d'eau. Cette solution est divisée en deux parties égales. La première sert au dosage pondéral de la codéïne. Elle renferme 0 gr. 2475 de sel, soit, en théorie,

$$\frac{299}{2} = 149,5 \text{ de base anhydre.}$$

L'extraction de celle-ci est pratiquée à l'aide de l'éther employé en excès (150 cmc.) à cause de la faible solubilité dans l'eau. Le poids de codéïne hydratée ainsi extraite est de 0 gr. 152, soit 0 gr. 1466 de base anhydre.

Le dosage de la codéïne est effectué d'autre part au moyen de l'acide silicotungstique, en milieu acide (1 % d'acide chlorhydrique) sur la seconde partie de la solution.

Le poids du résidu d'oxydes est de 0.345. Le coefficient de transformation permettant de calculer le poids de codéïne est donné par la formule :

$$K = \frac{4 \times 299}{2844} = 0.4205$$

Le poids de codéïne correspondant à 0.345 est de :

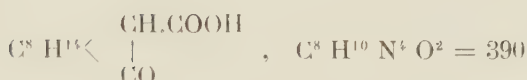
$$0.345 \times 0.4205 = 0.145$$

Ce mode de dosage fait ressortir une perte de 4 mgr. 5 (soit environ 3 %) au cours de l'opération.

Néanmoins, les résultats obtenus, tant pour la détermination de l'acide que pour celle de la base, permettent d'attribuer au camphocarbonate de codéïne la formule :



IX. — Préparation et Étude du Camphocarbonate de Caféine.



$$\%_0 = \text{C}^{11} \text{H}^{16} \text{O}^2 = 50,2; \text{C}^8 \text{H}^{10} \text{N}^4 \text{O}^2 = 49,8$$

Le mélange en proportions équimoléculaires de caféine déshydratée par séjour de 2 heures à l'étuve à + 100°, avec l'acide camphocarbonique, les deux corps étant dissous dans le chloroforme à froid, donne après évaporation du camphocarbonate de caféine anhydre.

Le sel cristallise en longues aiguilles soyeuses, incolores, inodores et de saveur aromatique et amère.

Le point de fusion est difficile à déterminer, le sel subissant aux environs de + 130°, une sorte de sublimation incomplète.

La déviation en solution dans l'alcool à 95° (à 1 %) est de + 24', soit un pouvoir rotatoire spécifique (dans les conditions expérimentales habituelles) de + 20°.

Le sel est soluble dans l'eau, dans la proportion de 1 % environ. Il est soluble dans l'alcool, mais peu soluble dans les autres solvants organiques.

La solution aqueuse est acide au tournesol. Les réactions générales des alcaloïdes sont positives. Le camphocarbonate de caféine donne en solution aqueuse, un précipité rouge brique avec le réactif de Dragendorff-Yvon, à l'iodure double de bismuth et de

potassium. Sur une parcelle du sel, on peut caractériser la caféine par la réaction de la murexide. La solution méthylique traitée par le chlorure ferrique, présente la réaction de l'acide camphocarbonique.

Analyse. — Dosage de l'eau :

Prise d'essai	0 gr. 625
Après 24 heures à l'air sec.....	0 gr. 623
Après 6 heures à l'appareil Bouillot.....	0 gr. 6215
Le sel peut être considéré comme anhydre.	

Détermination volumétrique de l'acide :

Sur 0 gr. 50 de prise d'essai, contenant en théorie 0.251 d'acide on trouve 0.245.

Le dosage pondéral, effectué à partir de 0 gr. 390 de sel dissous dans l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique et au moyen du chloroforme comme solvant de l'acide camphocarbonique libéré donne le résultat suivant :

Acide camphocarbonique trouvé.....	0.1925
— — — calculé.....	0.196

La détermination de la base est effectuée d'abord par la méthode d'extraction par le chloroforme en milieu ammoniacal.

Une prise d'essai de 0 gr. 390, correspondant au poids moléculaire du sel, soit 0 gr. 194 de caféine anhydre, fournit 0 gr. 191 d'alcaloïde.

La méthode silicotungstique n'a pu être appliquée. En effet, la solution aqueuse de camphocarbonate de caféine ne précipite pas, par l'acide silicotungstique, à la concentration où l'on peut obtenir la dissolution. Elle prend avec ce réactif une coloration jaune ambré. L'addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique détermine la formation d'un abondant précipité à forme colloïdale qui ne se rassemble pas et qui

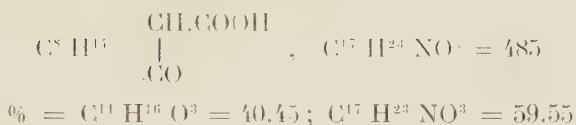
passé partiellement en solution même dans l'eau acidulée. La filtration est, d'autre part, fort difficile à conduire. Pour ces raisons, le dosage n'est pas poursuivi.

Les résultats obtenus permettent d'attribuer au camphocarbonate de caféine la formule ci-dessous :



—————→

X. — Préparation et Étude du Camphocarbonate d'Atropine



L'atropine employée pour la préparation du camphocarbonate est inactive sur la lumière polarisée. Elle fond à + 115°. Elle peut être considérée comme pure et exempte d'hyosciamine.

On en dissout 2 gr. 89 dans 50 cmc. d'alcool à 95° et on y ajoute, à froid, une solution de 1 gr. 96 d'acide camphocarbonique dans 20 cmc. du même solvant.

Après évaporation de celui-ci, il reste un amas de cristaux longs, enchevêtrés, se présentant au microscope sous l'aspect aciculaire, incolores, à odeur légèrement camphrée.

Leur point de fusion est de + 121° (Bain de mercure non corrigé).

La déviation polarimétrique, au tube de 20 cmc. en solution aqueuse à 1 % est de + 50', soit un pouvoir rotatoire spécifique :

$$\alpha_D = + 41^{\circ}65$$

Le camphocarbonate d'atropine est soluble dans l'eau, dans la proportion de 1 % environ, comme la plupart des autres camphocarbonates d'alcaloïdes. Il est soluble dans l'alcool éthylique, dans l'alcool méthylique, dans l'éther, le chloroforme, le benzène, insoluble dans l'huile d'olive et dans l'huile de paraffine.

La solution aqueuse légèrement acide au tournesol présente les réactions générales des alcaloïdes. On peut caractériser l'atropine sur les cristaux de sel par les différentes réactions de cet ester tropique — réaction de Vitali, réaction de Vasicky — mais la réaction de Guglielmo, basée sur le développement de l'odeur d'aubépine, est peu nette, en raison de l'odeur de camphre du sel examiné.

Analyse :

La détermination de l'eau permet de constater que le sel est anhydre.

La détermination de l'acide camphocarbonique par la méthode de Barthe qui m'a servi pour les autres camphocarbonates n'est pas applicable ici. En effet, l'atropine rougit la phtaléine.

Je me suis contenté d'effectuer le dosage pondéral de l'acide et pour une prise d'essai de 0 gr. 485, renfermant théoriquement 0 gr. 196 d'acide camphocarbonique, j'ai trouvé 0 gr. 1935.

Quant à la détermination de la base par la méthode habituelle : mise en liberté par la soude et extraction au chloroforme, elle n'a pas présenté de difficultés. En voici les résultats :

Prise d'essai	0 gr. 485
Atropine trouvée	0 gr. 281
Atropine calculée	0 gr. 289

L'emploi de l'acide silicotungstique qui a été fait pour la première fois par Javillier (loc. cit.) pour le dosage de l'atropine exige l'observation de règles rigoureuses. Il faut rester dans une acidité de 1 % et éviter l'excès de réactif. Dans ces conditions, le coeffi-

$$\text{cient est : } \frac{289 \times 4}{2844} = 0.4064.$$

Ayant opéré sur 0 gr. 250 de sel, j'obtiens un poids d'oxydes de 0 gr. 354, correspondant à 0 gr. 1428 d'atropine. Le poids théorique est de 0 gr. 148.

La formule du camphocarbonate d'atropine peut donc s'écrire :



XI. — Préparation et Étude du Camphocarbonate de Cocaïne (*Essai*).

Par action directe de l'acide camphocarbonique sur la cocaïne en solutions alcooliques, en proportions équimoléculaires, je n'ai pu obtenir que très difficilement quelques cristaux dont l'analyse n'a pu être effectuée. Afin de déterminer si dans ces conditions il y a combinaison saline de l'acide et de la base, j'ai mesuré le pouvoir rotatoire d'une solution de 2 gr. d'acide camphocarbonique et 2 gr. de cocaïne dans l'alcool absolu (100 cmc.).

On a dans ces conditions :

$$\text{Acide : } \alpha_D = + 62^{\circ}5$$

$$\text{Cocaïne : } \alpha_{D'} = - 29^{\circ}4$$

Si aucune combinaison n'est intervenue, la déviation observée doit être, selon la loi de Biot :

$$A = \frac{\alpha_D \cdot 1P}{100} + \frac{\alpha_{D'} \cdot 1P}{100} = \frac{4 \alpha_D}{100} + \frac{4 \alpha_{D'}}{100}$$

soit : $\frac{4 \times 62.5}{100} + \frac{4 \times 29.4}{100} = \frac{250}{100} + \frac{117.6}{100}$

$$\text{soit : } 132.4 = 1^{\circ}32 \text{ soit } + 1^{\circ}20'.$$

Or, la déviation observée est $- 40'$.

Ce résultat aberrant permet de prévoir qu'il existe une combinaison entre l'acide camphocarbonique et la base cocaïne, mais cette combinaison n'a pu être isolée.

J'ai tenté de la réaliser sans employer de solvant et j'ai constaté que le mélange équimoléculaire de cocaïne et d'acide camphocarbonique, pulvérisés et triturés au mortier, devient pâteux. Ce résultat semblerait indiquer que la combinaison n'est pas réalisable à l'état cristallin.

Il en est de même du reste, de la plupart des sels de cocaïne qui, à part le chlorhydrate, le bromhydrate, l'azotate, le sulfate et le salicylate, sont mal définis, non cristallisés et instables (1).

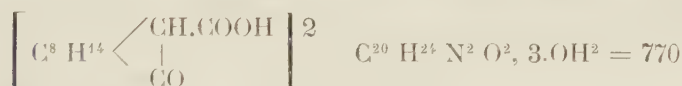
(1) LEBEAU et COURTOIS. *Traité Ph. Chim.* T. II, p. 823.

XII. — Préparation et Étude des Camphocarbonates basique et neutre de quinine.



Sel basique :

$$\% = \text{C}^{11} \text{H}^{16} \text{O}^2 = 36.43; \text{C}^{20} \text{H}^{24} \text{N}^2 \text{O}^2 = 60.22; \text{OH}^2 = 3.35$$



Sel neutre :

$$\% = \text{C}^{11} \text{H}^{16} \text{O}^2 = 50.90; \text{C}^{20} \text{H}^{24} \text{N}^2 \text{O}^2 = 42.07; \text{OH}^2 = 7.03$$

Les deux sels s'obtiennent aisément par l'action de l'acide camphocarbonique sur la quinine, rendue anhydre par un séjour jusqu'à poids constant de l'hydrate à $3.\text{OH}^2$, dans l'étuve à $+100^\circ$ (2 heures).

Pour obtenir le sel basique, on emploie 1 gr. 96 d'acide et 3 gr. 24 de quinine anhydre, en solutions alcooliques (à 95°).

Le sel neutre s'obtient dans les mêmes conditions à partir de 3 gr. 92 d'acide pour 3 gr. 24 de base.

Les sels cristallisent en fines aiguilles enchevêtrées. Le camphocarbonate basique retient une molécule d'eau ; le camphocarbonate neutre en retient trois.

Le sel basique est moins soluble dans l'eau (15 % environ) que le sel neutre, qui s'y dissout dans la pro-

portion de 4 % à froid et de 6 à 7 %, par élévation légère de la température. Cette solution est acide au tournesol ; celle du sel basique est neutre.

Ils sont très solubles dans l'alcool, dans l'alcool méthylique. Le sel basique est légèrement soluble dans l'éther, le sel neutre paraît y être insoluble. Ils sont insolubles dans les huiles.

Leurs points de fusion sont très voisins l'un de l'autre : (Bain de mercure non corrigé).

Sel basique = F = + 140°

Sel neutre = F = + 141°

Les pouvoirs rotatoires sont déterminés par la méthode habituelle sur des solutions à 1 % dans l'alcool à 95°.

On obtient ainsi :

pour le sel basique, une déviation de..... — 1°48

soit $\alpha_D = (\text{sel à } 1.\text{OH}^2) \dots\dots\dots 90^\circ$

$\alpha_D = (\text{sel anhydre}) \dots\dots\dots 93^\circ 74$

pour le sel neutre, une déviation de..... — 58°

soit $\alpha_D = (\text{sel à } 3.\text{OH}^2) \dots\dots\dots 48^\circ$

$= (\text{sel anhydre}) \dots\dots\dots 52^\circ 16$

Dans les solutions aqueuses, les réactions générales des alcaloïdes sont positives.

L'addition de 1 goutte d'acide sulfurique y détermine la fluorescence bleue propre aux sels de quinine. L'addition à cette solution d'eau de chlore jusqu'à disparition de la fluorescence, puis, très prudemment, d'ammoniaque goutte à goutte, détermine la coloration verte de la thalléioquinine qui passe au rouge sang par addition d'acide sulfurique dilué.

La réaction de l'érythroquinine, effectuée selon les indications de Lebeau et Courtois (1), est positive.

(1) LEBEAU et COURTOIS. *Traité de Pharm. Chim.* T. II, p. 855.

Il n'est pas besoin d'alcaliniser. Dès que le ferrocyanure a dissous le précipité obtenu par l'eau de brome, la coloration rouge apparaît.

Enfin, la réaction spécifique de l'acide camphocarbone est positive dans la solution méthylique de chacun des deux sels :

Analyse :

Eau de cristallisation :

1) Sel basique. Essai.....	0.192
Après 24 heures à l'air sec.....	0.191
Après 6 heures à l'appareil Bouillot.....	0.185
Perte	0.006

Perte calculée pour 1 mol. OH^2 : 0.0062.

2) Sel neutre. Essai.....	0.500
Après 24 heures à l'air sec.....	0.497
Après 6 heures à l'appareil Bouillot.....	0.465
Perte	0.032

Perte calculée pour 3 mol. OH^2 : 0.0348.

Dosage de l'acide :

a) Sel basique : Pesée de 0 gr. 185 de sel desséché :
 Résultat par volumétrie..... 66 mgr. 64
 Théoriquement 69 mgr.

b) Sel neutre : 0 gr. 465 de sel desséché.

Poids d'acide camphoc. trouvé.....	0.2665
Poids théorique	0.254

La méthode pondérale donne les résultats suivants :

Poids de sel desséché.....	0.185
Sel basique : Poids d'acide trouvé.....	0.070
Théoriquement	0.069

	Poids de sel desséché.....	0.465
Sel neutre :	Poids d'acide trouvé.....	0.251
	Théoriquement	0.254

Détermination de la base.

1) *Sel basique :*

a) Méthode par pesée directe :

L'extraction de l'alcaloïde à l'état basique par l'éther après alcalinisation s'est révélée une méthode infidèle dans ses résultats et entachée d'erreurs par excès. Il y a sans doute entraînement de camphocarbonate de sodium formé par double décomposition et je n'ai pu arriver à réaliser une extraction exempte de cet inconvénient.

b) Méthode silicotungstique :

C'est le procédé qui a été employé et qui a donné les résultats suivants :

0 gr. 283 de camphocarbonate desséché, renfermant théoriquement 0 gr. 170 de quinine anhydre, sont traités selon la technique habituelle. Le coefficient employé pour le calcul de la base entraînée par le complexe est de 0.2278, la quinine étant bi-basique.

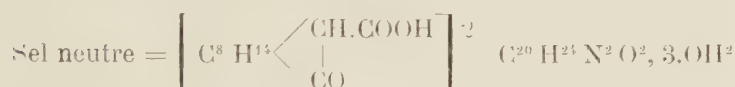
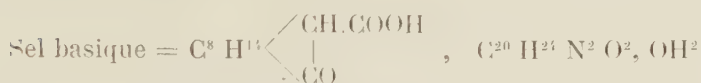
Le poids de quinine trouvé est 0.1655.

2) *Sel neutre :*

Pour les mêmes raisons qui m'ont fait abandonner la méthode d'extraction directe, j'ai effectué le dosage de la base du sel neutre par la méthode silicotungstique.

Le résultat obtenu pour une prise d'essai de sel anhydre de 0 gr. 358, renfermant théoriquement 0 gr. 162 de quinine anhydre est de 0 gr. 159 d'alcaloïde.

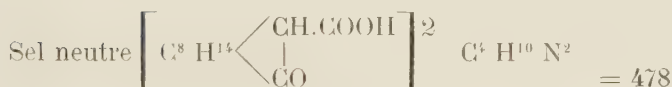
Les résultats obtenus permettent d'assigner aux camphocarbonates basique et neutre de quinine les formules suivants :



XIII. — Préparation et Étude des Camphocarbonates basique et neutre de Piperazine.



$$\% \quad C^{11} H^{16} O^3 = 69.5; \quad C^4 H^{10} N^2 = 30.5$$



$$\% \quad C^{11} H^{16} O^3 = 82; \quad C^4 H^{10} N^2 = 18$$

En raison de la difficulté d'obtenir et de manier la pipérazine anhydre, très avide d'eau et de gaz carbonique, j'ai effectué la préparation de ces sels à partir d'une solution alcoolique d'hydrate de pipérazine, dont le titre est déterminé en neutralisant à l'aide de cette solution, des solutions alcooliques titrées d'acide camphocarbonique.

Pour obtenir le sel neutre, j'ai opéré en présence d'hélianthine comme indicateur.

J'ai montré en effet que l'acide camphocarbonique n'agit pas sur cet indicateur.

Dans ces conditions, l'hélianthine révèle la double

basicité de la pipérazine et la neutralisation est effectuée lorsque les deux fonctions basiques sont saturées. On obtient ainsi le sel neutre.

Au contraire, si l'opération est effectuée en présence de phtaléine, dans ces conditions, la pipérazine apparaît comme monobasique et le résultat est le sel basique, c'est-à-dire à une molécule d'acide pour une molécule de base.

1) *Sel basique :*

Le camphocarbonate basique de pipérazine cristallise en beaux cristaux incolores, nacrés, solubles dans l'eau, dans l'alcool et la plupart des solvants organiques.

Il fond à $+ 154^{\circ}$ et charbonne aussitôt.

En solution aqueuse à 1 % il agit sur la lumière polarisée en provoquant une déviation de $A = + 1^{\circ}6'$ ce qui correspond à un pouvoir rotatoire spécifique :

$$\alpha_D = + 55^{\circ} \text{ dans ces conditions.}$$

La solution donne les réactions de l'acide camphocarbonique et on y met en évidence la pipérazine par sa précipitation à l'aide de l'acide silicotungstique et du réactif iodobismuthique.

Le dosage des éléments constitutants est effectué par les méthodes habituelles déjà décrites, en particulier la méthode silicotungstique pour la détermination de la base.

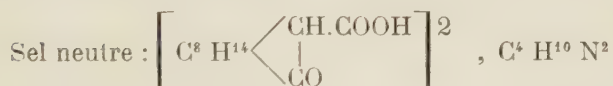
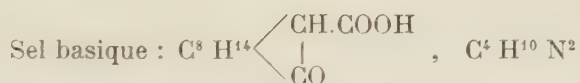
2) *Sel neutre :*

Le sel neutre est en petits cristaux brillants incolores, possédant les mêmes caractères de solubilité que le sel basique, fondant à $+ 146^{\circ}$ et possédant un pouvoir rotatoire spécifique : $\alpha_D = + 48^{\circ}$, la solu-

tion aqueuse à 1 % donnant une déviation de + 58' dans les conditions expérimentales habituelles.

Le titrage est effectué comme pour le sel basique.

Les résultats de ces opérations permettent d'assigner à ces sels les formules respectives suivantes :



CONCLUSIONS

J'ai étudié au point de vue de leur préparation et de leurs propriétés chimiques les sels de l'acide camphocarbonique avec les bases suivantes :

Strychnine
Brucine
Spartéine
Morphine
Codéïne
Caféïne
Atropine
Cocaïne
Quinine
Pipérazine.

A part le sel de cocaïne que je n'ai pu obtenir à l'état cristallisé, tous les autres sels sont présentés dans un état de pureté et sous une forme cristalline qui permettent de les étudier.

Au cours de l'étude de ces sels, j'ai pu procéder à diverses constatations d'application générale au dosage de divers alcaloïdes.

La strychnine contracte avec le chloroforme des combinaisons qui entachent d'erreur par excès le dosage par ce mode d'extraction. Le solvant qui m'a donné les résultats les plus précis a la formule suivante :

Benzène	50 cmc.
Chloroforme	20 cmc.
Ether	100 cmc.

Le camphocarbonate de sodium formé par double décomposition lorsqu'on alcalinise une solution de camphocarbonate d'alcaloïde par la soude pour libérer l'alcaloïde, s'il n'est pas soluble dans le chloroforme, est soluble dans l'éther, au moins partiellement et dans certaines conditions.

Le dosage de la spartéine par l'acide silicotungstique doit être effectué dans des conditions très précises d'acidité et de température. Il est utile de procéder à la dessiccation du filtre avant de le calciner.

Le dosage de la morphine par l'acide silicotungstique présente des difficultés. Le silicotungstate de morphine se révèle partiellement soluble même dans l'eau acidulée, ce qui occasionne des erreurs par défaut.

Le dosage de la caféïne par l'acide silicotungstique n'est applicable que dans des solutions assez concentrées. Il est rendu difficile par la consistance colloïdale du précipité obtenu qui ne se rassemble pas et traverse aisément les filtres.

Enfin, les corps que j'ai préparés et pour lesquels j'ai mis au point des méthodes générales de préparation qui seraient applicables à d'autres alcaloïdes, peuvent présenter un certain intérêt au point de vue pharmacodynamique.

Ils concentrent dans la même molécule, sous une forme soluble dans de nombreux milieux, les propriétés du camphre et celles de l'alcaloïde.

Il peut en résulter une action synergique ou antagoniste utile pour la thérapeutique.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. ASTRUC A. — *Alcalimétrie et Acidimétrie dans la série organique*. (Thèse Pharm. sup^r. Montpellier, 1900).
2. ASTRUC A. — *Alcalimétrie des Alcaloïdes*. (Thèse Doct. Univ. Montpellier, 1901).
3. AZADIAN. — *Dosage des alcaloïdes. Application aux préparations de noix vomique*. (Journ. Suisse Chim. et Pharm. 51 - p. 760. (1913)).
4. BAGGESGAARD-RASMUSSEN et SCHOU. — *Titration des alcaloïdes* (J. P. C. 1926, 8^e série. T. III, page 527, d'après Zeitschif. Elektr. T. XXI, p. 189, 1925).
5. BARRAL E. — *Précis d'Analyse chimique quantitative* (2^e édit. T. II. p. 540. Baillièrre et fils, 1927).
6. BARTHE. — *Dosage volumétrique des alcaloïdes*. CR. T. CXV, p. 512.
7. BAUBIGNY. — *Recherches sur le Camphre et quelques-uns de ses dérivés*. (Ann. Chim. Phys. (4). T. 19, 1870, p. 221).
8. BEAUSITE. — *Etude sur la teneur alcaloïdique de la belladone cultivée*. (Thèse Doct. Univ. Paris, 1919).
9. BERNHEIMER. — *Deustch. Chem. Gesellsch.* T. XVII, 1885, p. 423.
10. BERTRAND G. — *Sur l'emploi de l'acide silicotungstique comme réactif des alcaloïdes*. (Bull. Soc. Chim. 3^e série. 21, p. 434).
11. BERTRAND G. et JAVILLIER M. — *Sur le silicotungstate de Nicotine et sur le dosage de cet alcaloïde*. (B. S. P. 1909. N^o 1. Tome XVI, page 7) (Ann. Chim. anal. 14. (1909), p. 165. 16 (1911), p. 251-256).
12. BLANCHER. — *Séparation quantitative de la Strychnine et de la Brucine*. (Thèse Doct. Univ. Paris, 1903).

13. BOUILLOT J. — *Appareil de laboratoire permettant de dessécher rapidement les composés organiques sans les altérer.* (Bull. Soc. Chim. biol. T. V N° 3 (Mars 1923), p. 266).
14. BOUILLOT J. — *Contribution à l'étude des Arsénates, Méthylarsinates et phénylarsinates de Strychnine.* (Thèse Pharm. sup^r. Paris, 1922).
15. BREDIG G. et R.-W. BALCOM. — *Kinetik der Kohlen-dioxyd abspaltung aus Camphocarbonsäure.* (Berichte, 41, p. 740).
16. BRIDEL M. et CHARAUX C. — *La centaauréine. Glucoside nouveau retiré des racines de « Centaurea jacea »* (C. R. 175, p. 833).
17. BRÜHL J.-W. — *Untersuchungen über die Terpene und deren Abkömmlinge.* (Berichte, 24, p. 3373).
18. BRÜHL J.-W. — *Neuere Versuche mit Camphocarbonsäure.* (Berichte. T. 35, p. 3510. T. 36, pp. 668-1305).
19. BRÜHL J.-W. et SCHRÖDER. — *Physikochemische Untersuchungen der Camphocarbonsäure, ihrer Salze, Ester und Estersalze.* (Berichte. T. 37, p. 2512).
20. COPAUX H. — *La préparation des acides Silicotungstiques.* (Bull. Soc. Chim. 4^e série. 3. p. 101, 1908).
21. DEBREUILLE R. — *Dosage limite des alcaloïdes dans les préparations du Codex.* (B. S. P. 1928, n° 3. T. XXXV, p. 169).
22. DEBREUILLE R. — *Procédé rapide de dosage des alcaloïdes dans les préparations du Codex.* (Thèse Doct. Univ. Paris 1927).
23. DENIGÈS G. — *Nouvelle réaction de la Morphine.* (C. R. T. CLI. (1910), p. 1062).
24. DUJARDIN (M.). — *Contribution à l'étude du dosage de la strychnine et de la brucine dans l'extrait de noix vomique.* (Thèse Doct. Univ. Lille 1924).
25. DULIÈRE. — *Guide du Pharmacien, 1902, p. 254-293.* (Charleroi).
26. ECALLE H. — *Dosage de l'aconitine dans les préparations d'aconit.* (J. P. C. 1901. T. XIV, 6^e série, p. 97).
27. ECALLE H. — *Des préparations officinales d'aconit.* (Thèse Doct. Univ. Paris, 1902).

28. FABRE R. — *Contribution à l'étude de la Résorcine et de quelques-uns de ses dérivés.* (Thèse Doct. Sc. Paris, 1922, p. 33).
29. FONZES-DIACON. — *Toxicologie.* 5^e éd, p. 352 (Malvine).
30. FROMME. — *Apoth. Zeitung*, 1903, p. 650.
31. GADREAU. — *Contribution à l'étude des ferrocyanhydrates d'alcaloïdes et leurs applications analytiques.* (Thèse Doct. Univ. Paris, 1927).
32. GODEFFROY. — *Silikoduodecimwolframsäure als Reagenz auf Alkaloïde.* (Berichte. T. IX, p. 1792).
33. GORIS A. et LIOT A. — *Sur une méthode d'appréciation de la valeur thérapeutique de l'extrait d'ergot de seigle* (B. S. P. 1924, n° 7. Tome XXXI, p. 379).
34. GORIS A. et WIRTH A. — *A propos de l'extrait de noix vomique et de l'unification des méthodes d'analyse.* (B. S. P. 1910, n° 9. Tome XVII, p. 515).
35. GOTTLIEB, cité par Brühl. — *Neuere Versuche mit Camphocarbonsäure.* (Berichte. T. 35, p. 3517).
36. GRANDVAL et VALSER. — *Sur la spartéine et ses sels.* (J. P. C. 1886, 5^e série. T. XIV, p. 65).
37. GUILLAUME A. — *Sur les silicotungstates de pilocarpine, de pseudo-pelletiérine, et le dosage de ces alcaloïdes.* (J. P. C. 1927, n° 3. T. XXXIV, p. 151).
38. GUILLAUME A. — *Influence de certains engrais et agents chimiques sur le poids des récoltes et la teneur en alcaloïdes dans la culture d'une Légumineuse : le Lupin.* (J. P. C. 1928, n° 6. T. XXXV, p. 347).
39. HALLER. *Nouvelles propriétés du Camphre cyané.* (C. R. 102 (1886), p. 1477).
40. HALLER. — *Préparation directe des deux Bornéols inactifs, donnant, par oxydation, du camphre droit et du camphre gauche.* (C. R. 105, p. 227).
41. HANRIOT. — *Sur la strychnine.* (Bull. Soc. Chim. 2, 41, 233).
42. HERZBERG et BECKMANN. — *Verhalten von Ketonen und Aldehyden gegenüber metallischem Natrium bei Gegenwart indifferente Lösungsmittel, insbesondere von Aether.* (Berichte. Tome 22, p. 912).

43. HERZIG. — *Die methoden der quantitativen Bestimmung der Alkaloïde.* (Arch. der Pharm. 1921, 259, p. 249).
44. HIRT Jean. — *Standardisation chimique des préparations galéniques à base de Genêt.* (Thèse Doct. Univ. Strasbourg, 1928, p. 62).
45. JANOT M. et FAUDEMAY P. — *Silicotungstate cristallisé d'Hordénine. Dosage de l'Hordénine.* (B. S. P. 1932, n° 5. T. XXXIX, p. 288).
46. JANOT M. et FAVRE Ch. — *Application du réactif iodo-bismuthique au dosage des préparations galéniques de cigüe. Contrôle physiologique sur le cobaye.* (B. S. P. 1929, n° 10. T. XXXVI, p. 529).
47. JAVILLIER M. — *Dosage de l'Atropine. Titration des alcaloïdes dans les extraits de belladone.* (B. S. P. 1910, n° 11. T. XVII, p. 629).
48. JAVILLIER M. — *Sur les silicotungstates de conicine, de spartéine et d'atropine.* (B. S. P. 1910, n° 6. T. XVII, p. 315).
49. JAVILLIER M. et GUÉRITHAUET B. — *Examen du dépôt cristallin d'un extrait fluide de quinquina. Le dosage des alcaloïdes du quinquina et le silicotungstate de quinine.* (B. S. P. 1911, n° 2. T. XVIII, p. 93).
50. JONESCO-MATIU A.-L. — *Nouvelle méthode de dosage volumétrique : la mercurimétrie.* (J. P. C. 1926, 8° série. T. IV. p. 533).
51. JONESCO-MATIU A.-L. et VARCOVICI H. — *Le dosage des principes alcaloïdiques dans les formes pharmaceutiques par la méthode mercurimétrique.* (B. S. P. 1928, n° 6. T. 35, p. 417).
52. JONESCO-MATIU A.-L. et VARCOVICI H. — *Contribution à l'étude du dosage des alcaloïdes par la méthode mercurimétrique.* (Bull. Soc. Chim. biol. 1928, p. 932).
53. KACHLER et SPITZER. — *Untersuchungen ueber Borneol-kohlensäure und Campher-kohlensäure.* (Monatshefte für chem. 1881. 2. p. 233).
54. KACHLER et SPITZER. — *Ueber zwei isomere Bibromcampher aus Monobromcampher.* (Monatshefte für Chemie. 3, p. 212).
55. KLATZCHKINA et STRUGADSKI. — *Die Bestimmung des Bruzins als Silikowolframat uns zur Analyse von Semen Strychni.* (Arch. der Pharm. T. 267, 1929, p. 177).

56. LACHAISE. — *Sur les méthodes de dosage des alcaloïdes dans les préparations de Strychnées*. (Thèse Doct. Univ. Paris, 1927).
57. LAPIN A. — *Zur Pharmakologie der Camphergruppe und der aetherischen Oele*. (Inaugural Dissertation. Jurjew, 1893, p. 57 et sv.)
58. LEBEAU P. et COURTOIS G. — *Traité de Pharmacie chimique*. (Masson et C^{ie}, Paris, 1929).
59. LÉGER E. — *Nouvelle application de la phénolphtaleïne à l'analyse volumétrique*. (J. P. C. 1885, 5^e série. T. XI, p. 426).
60. LÉGER E. — *Dosage des acides des sels alcaloïdes, la phénolphtaleïne servant comme indicateur*. (J. P. C. 1887, 5^e série. Tome XV, p. 571, d'après M. Plugge. Arch. der Pharm. 1887, p. 49).
61. LÉGER E. — *Note sur l'essai des drogues simples : noix vomique, fève de Saint Ignace, ipécacuanha, quinquina*. (J. P. C. 1904, 6^e série. T. XIX, p. 479).
62. LÉGER E. — *Valeur comparée des diverses préparations de quinquina*. (J. P. C. 1926, 8^e série. T. IV, p. 156-193).
63. LÉGER E. — *Valeur comparée de quelques drogues et de leurs préparations*. (J. P. C. 1927, 8^e série. T. V, p. 15).
64. LÉVY J. M^{11e} et BEAUNE A. — *Antagonisme du camphre et du chlorure de potassium*. (B. S. P. 1932, n° 4. T. 39, p. 217).
65. MANCINI A. M. — *Archiv. fisiol.* 1923. 21-3-25.
66. MARICQ. — *Bull. Soc. chim. Belgique*, 1929, p. 265 et 426 et 1930, p. 496-502.
67. MARIGNAC. — *Recherches chimiques et cristallographiques sur les tungstates, fluotungstates et silicotungstates*. (Ann. Chim. Phys. 3. T. LXIX, p. 81).
68. MARIGNAC. — *Recherches sur les acides silicotungstiques* (Ann. Chim. Phys. 4. T. III, p. 5).
69. MARTIN F. — *Sur les sels de Codéine. Contribution à l'étude du bromhydrate; préparation de ses solutions injectables*. (J. P. C. 1922, 7^e série. T. XXVI, p. 176).
70. MASCRÉ M. — *Sur le dosage des alcaloïdes de la lobélie*. (B. S. P. 1930, n° 4. T. XXXVII, p. 209).
71. MERCK'S. — *Jahresberichte über das Jahr*, 1900, p. 195.

72. MESTREZAT W. — *Techniques courantes de Chimie clinique*, revu par J. Loiseleur. — Masson et C^{ie}, Paris, 1930.
73. MINGUIN J. — *Etat, décelé par le pouvoir rotatoire, des camphocarbonates d'amines de la série grasse et de la série aromatique en dissolution*. (C. R. 146, p. 287).
74. MINGUIN J. — *Mode de formation des méthylcamphocarbonates de méthyle et d'éthyle. Préparation du camphre méthylé*. (C. R. 112, p. 1369).
75. MÜLLER. — *Die potentiometrische Bestimmung von Alkaloiden an der Wasserstoffelektrode*. (Zeitschr. Elektr. 1924. T. XXX, p. 587).
76. NENCKI et BOUTY. — *Arch. d. sc. biol.* publ. par l'Inst. imp. Méd. expér. Saint-Petersbourg, 1892. I. 60.
77. NORTH E.-O. et BEAL G.-D. — *The preparation, properties and uses of silicoduodecitungstic acid*. (Journ. Amer. Pharm. Assoc. 1924, 13. p. 889-898 et 1001-1009).
78. ODDO. — *Riserche sul gruppo della Canfora*. (Gaz. ch. ital. 23. I. p. 70).
79. OGIER J. et KOHN-ABREST E. — *Traité de chimie toxicologique*. 2^e édition. Doin, éditeurs, Paris, 1924).
80. PASTUREAU J. — *Cours de Pharmacie Chimique*, professé à la Faculté de Pharmacie de Nancy.
81. PICON M. — *Préparation des sels de bismuth solubles dans l'huile, hexahydrobenzoate et camphocarbonate*. (J. P. C. 1928, 8^e série. T. 8, p. 206).
82. PICON M. — *Sur la solubilisation et la solubilité dans les divers dissolvants organiques usuels de quelques sels métalliques de l'acide camphocarbonique*. (J. P. C. 1931, 8^e série. T. 13, p. 185).
83. PICON M. — *Sur le camphocarbonate d'argent. Organosol chimique d'argent*. (J. P. C. 1931, 8^e série. T. 14, p. 273).
84. PLOYART L. — *Sur le dosage des alcaloïdes dans les préparations officinales de quinquina*. (Thèse Doct. Univ. Lille, 1912).
85. PLOYART L. et VALLÉE C. — *Contribution à l'étude du dosage des alcaloïdes dans les quinquinas*. (J. P. C. 1913, 7^e série. T. VII, p. 118).
86. ROSER W. — *Beobachtungen in der Kampherreihe*. (Berichte. T. 18, p. 3113).

87. RUPP. — *Amer. Journ. of Pharmacy*, 1909.
88. SPALLINO. — *Il dosaggio della nicotina sotto forma di silicotungstato*. (Gazz. chim. ital. 1913. T. 43 - 2, p. 482).
89. STUBER et KLATZCHKINA. — *Die quantitative Bestimmung des Strychnins als Silikowolframal*. (Arch. der Pharm. 1928. T. 266, p. 33).
90. TAFEL. — *Liebig's Annalen*. T. CCCI. (1898), p. 307.
91. TAIGNER. — *Ueber die Verwendung von Kieselwolframsäure zur quantitativen Alkaloidbestimmung*. (Zeitschf. für anal. chem. 1919. 58, p. 346).
92. THOMS. — *Die Verwendung der Kaliumwismutiodlösung zur Bestimmung von Alkaloiden*. (Berichte der deutsch. Pharm. Gesellschf. 1905, 15, p. 85-91).
93. TROWBRIDGE. — *Ueber das Verhalten des Iodoforms und Chloroforms gegen Strychnin*. (Arch. der Pharm. 1899, 237, p. 624).
94. VALETTE G. — *Dosage de la cocaïne à l'état de silicotungstate*. (B. S. P. 1931, n° 12. T. 38, p. 688).
95. VALETTE G. — *De l'emploi de l'acide silicotungstique pour la caractérisation et le dosage de la novocaïne*. (B. S. P. 1933. N° 1. Tome 40, p. 28).
96. VOTOCEK et KASPARECK. — *Sur le titrage de l'ion mercurique Hg^{++} par l'ion chlore Cl^- et son application à l'analyse du cinabre et des dérivés organiques du mercure*. (Bull. Soc. Chim. 1923, 4° série. T. 33, p. 159).
97. WAHL. — *Ueber Kamphopyrazolone*. (Berichte. T. 32, p. 1987).
98. WATTIEZ. — Bull. Acad. royale de Méd. Belgique, 27 nov. 1926.
99. WÜRTZ Ad. — *Dictionnaire de chimie pure et appliquée*. Hachette, Paris.
100. WYROUBOFF. — *Bull. Soc. Minéral. Fr.* 1896, p. 227.
101. YVON P. — *Etude sur le vin de quinquina*. (J. P. C. 1902, 6° série. T. XVI, p. 151).
102. ZELINSKI. — *Ueber eine neue Synthese der Camphorcarbonsäure*. (Berichte, 36, p. 208).
103. ZEPHAROWICH. — *Campher*. (Jahresber. für Chem. 1879, p. 565).

TABLE

I. — L'acide camphocarbonique. — Généralités....	9
II. — Combinaisons de l'Ac. camph. avec diverses bases azotées. — Généralités	23
III. — Application au dosage des camphocarbonates d'alcaloïdes des différentes méthodes analy- tiques	27
IV. — Préparation et étude du Camphocarbonate de Strychnine	43
V. — Préparation et étude du Camphocarbonate de brucine	53
VI. — Préparation et étude des Camphocarbonates de spartéine	57
VII. — Préparation et étude du Camphocarbonate de morphine	69
VIII. — Préparation et étude du Camphocarbonate de Codéïne	75
IX. — Préparation et étude du Camphocarbonate de Caféïne	79
X. — Préparation et étude du Camphocarbonate d'Atropine	83
XI. — Essai de préparation du Camphocarbonate de Cocaïne	87
XII. — Préparation et étude des Camphocarbonates de quinine	89
XIII. — Préparation et étude des Camphocarbonates de Pipérazine	95
Conclusions	99
Index bibliographique	101

Vu, Nancy le 31 janvier 1936,

Le Président de Thèse,

J. PASTUREAU.

Vu et approuvé :

Nancy, le 1^{er} février 1936,

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,

J. PASTUREAU.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 2 février 1936,

*Le Recteur d'Académie,
Président du Conseil de l'Université,*

L. BRUNTZ.

Imp. du Nord-Est, Reims
15, Rue des Telliers
